



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 del desarrollo de las tareas para denominación y designación de imágenes en pacientes con antecedentes de hipoxia/isquemia perinatal.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A
PERLA YADIRA GARCÍA LÓPEZ

Director: Mtro. David Hernández Bonilla
Dictaminadores: Mtra. Juana Ávila Aguilar
Lic. Juana Olvera Méndez



Los Reyes Iztacala, Edo. de México, 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

Agradezco a **Dios**, por permitirme vivir hasta este momento de mi vida, y por ser mi guía en los momentos más difíciles.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por la gran oportunidad de formar parte de la familia azul y oro; a la **Facultad de Estudios Superiores Iztacala**, que en ella pasé los mejores años de mi vida, no sólo encontré educación y cultura, también encontré amigos que hicieron menos pesado este largo andar, porque no sólo me conformé como profesionista también como un gran ser humano.

A mi comité tutorial: Mtro. **David Hernández Bonilla** por guiarme y enseñarme que el camino más corto no siempre es el mejor, por sus consejos tan oportunos y acertados, pero sobre todo por confiar en mí; a la Mtra. **Juana Ávila Aguilar** y a la Lic. **Juana Olvera Méndez** por escucharme y brindarme su tiempo, por todas las facilidades que me brindaron, y ante todo por su comprensión, ayuda y paciencia. Al Dr. **Juan Antonio González Barrios** por haberme dado la oportunidad de formar parte de este proyecto.

Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACYT) por brindar los recursos necesarios para la realización del proyecto; al **Hospital Regional 1° de Octubre** por facilitar sus instalaciones y su equipo de trabajo para la evaluación genómica; al Centro de Rehabilitación Infantil (Teletón) y al **Instituto Canadiense de México** por facilitar la participación de todos los niños de este estudio y sus instalaciones para la realización de la evaluación neuropsicológica.

Dedicatoria

Esta investigación va dedicada con cariño y mucho respeto, a todos aquellos niños, y sus respectivas familias de TELETON, que gracias a su paciencia y esfuerzo, el día de hoy puedo mostrarle al mundo lo mucho que aún nos queda por hacer en pro de estos niños tan especiales.

A mis padres **José Pedro García Aguilar** y **María Antonia López Gayosso**, por todo lo que han hecho por mí; “esta es la cosecha de tantos años de esfuerzo, sacrificio y desvelo, es el resultado de su trabajo”. Gracias por confiar en mí todos estos años, por dejarme tomar más del tiempo que merecía, por enseñarme a ser humilde, pero sobre todo por su ejemplo y amor. A mis hermanos **Yessica** y **Francisco**, gracias por picarme el orgullo, por su cariño y compañía a lo largo de nuestras vidas. A mi abuelo que donde quiera que se encuentre, sé que él está orgulloso de mí. Y a todos los demás miembros de la familia, que por no mencionar no dejan de ser menos importantes para mí.

A mi seguidor de andanzas **Armando Rodríguez Rocha** por estar en los instantes más importantes de mi vida, sin tus consejos, largas pláticas y tus mil sonrisas de cada día no hubiese llegado a la meta; Gracias por levantar mi rostro y secar mis lágrimas en los momentos más duros, por caminar a mi lado, por apoyarme, y complacerme en los más mínimos detalles, por tu amor, paciencia, confianza, pero sobre todo gracias por creer en mí.

A mis compañeros y amigos por que con cada uno de ustedes tuve momentos muy especiales, compartí infinidad de risas, lágrimas y peleas, porque juntos dejamos el alma en nuestros “lugares de esparcimiento”, por motivarme a ser mejor persona, gracias por su cariño y por permitirme ser parte de sus vidas.

A todos aquellos que no mencione, no son menos importantes, es poco el espacio y muchas las palabras pero son y serán siempre parte de mi.

ÍNDICE

RESUMEN	VIII
INTRODUCCIÓN	I
CAPÍTULO 1. LENGUAJE.....	3
1.1 DEFINICIÓN	3
1.2 BASES BIOLÓGICAS DEL LENGUAJE.....	4
1.3 ADQUISICIÓN Y DESARROLLO DEL LENGUAJE INFANTIL.	6
1.4 NOMINACIÓN DE OBJETOS.....	10
1.4.1 <i>Definición.</i>	10
1.4.2 <i>Desarrollo de la función nominativa.</i>	11
1.4.3 <i>Disnomia.</i>	16
CAPITULO 2. HIPOXIA PERINATAL Y DESARROLLO NEUROLÓGICO INFANTIL.....	18
2.1 HIPOXIA PERINATAL.....	18
2.1.1 <i>Clasificación.</i>	18
2.1.2 <i>Fisiopatología.</i>	19
2.2 ÓXIDO NÍTRICO.....	20
2.2.1 <i>Producción y liberación del ON.</i>	20
2.2.2 <i>Sintasa del oxido nítrico.</i>	21
2.2.3 <i>Sintasa del oxido nítrico inducible (SONi).</i>	21
2.2.4 <i>Polimorfismos en tándem de SONi.</i>	22
2.3 INTERLEUCINA 1 BETA (IL-1B).	22
2.3.1 <i>Clasificación.</i>	22
2.3.2 <i>IL-1 β en la isquemia cerebral.</i>	23
2.4 DAÑO NEUROLÓGICO SECUNDARIO A HIPOXIA PERINATAL.	24
2.4.1 <i>Parálisis Cerebral Infantil (PCI).</i>	24
Clasificación Clínica:.....	25
Clasificación Estructural:.....	25
CAPITULO 3. METODOLOGÍA	28
3.1 JUSTIFICACIÓN.	28
3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	28
3.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	29
3.4 OBJETIVOS.	30
3.4.1 <i>Objetivo general.</i>	30
3.4.2 <i>Objetivos específicos.</i>	30
3.5 HIPÓTESIS.....	30
3.6 MÉTODO.	31
3.6.1 <i>Participantes.</i>	31
3.6.2 <i>Criterios de Inclusión del grupo control.</i>	31
3.6.3 <i>Criterios de Inclusión del grupo con PCI.</i>	31
3.6.4 <i>Criterios de no Inclusión.</i>	31
3.6.5 <i>Criterios de Exclusión.</i>	31
3.7 INSTRUMENTOS.	32
3.7.1 <i>Evaluación neuropsicológica.</i>	32

3.7.2 Evaluación Genómica.....	36
3.8 VARIABLES.....	37
3.8.1 Variables Independientes.....	37
3.8.2 Variables Dependientes.....	37
3.8.3 Variables intervinientes.....	38
3.9 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	38
3.10 PROCEDIMIENTO.....	38
3.10.1 Fase 0: Reclutamiento.....	38
3.10.2 Fase 1: Evaluación Clínica.....	39
3.10.3 Fase 2: Evaluación Neuropsicológica.....	39
3.10.4 Fase 3: Genómica.....	39
3.10.5 Fase 4: Análisis de resultados.....	39
CAPITULO 4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.....	41
EVALUACIÓN NEUROLÓGICA.....	43
EVALUACIÓN GENÓMICA.....	45
EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	49
WISC-IV.....	49
ENI.....	52
Modelos de regresión lineal.....	53
CAPITULO 5. DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIONES.....	59
BIBLIOGRAFIA.....	60

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Rasgos generales de las etapas del desarrollo normal del lenguaje	7
Tabla 2: Factores que influyen en el desarrollo de PCI	25
Tabla 3: Distribución y porcentaje de la población	41
Tabla 4: Frecuencia y porcentaje de edad	41
Tabla 5: Frecuencia de las variables intervinientes por grupo experimental.	42
Tabla 6: Frecuencia de las variables intervinientes por grupo experimental.....	43
Tabla 7: Clasificación de los problemas motores en los niños con PC.....	43
Tabla 8: Frecuencia y porcentaje de la presencia y ausencia de alelos en el haplotipo IL1 β -31T>C.	45
Tabla 9: Frecuencia y porcentaje de la presencia y ausencia de alelos en el haplotipo IL1 β - 511C>T.....	46
Tabla 10: Frecuencia y porcentaje de los polirepetidos en el alelo 1 de iNOS	47
Tabla 11: Frecuencia y porcentaje de los polirepetidos en el alelo 2 de iNOS	48
Tabla 12: Frecuencia y porcentaje de las condiciones genéticas	48
Tabla 13: Frecuencia y porcentaje del CI	50
Tabla 14: Puntuaciones brutas y escalares, obtenidas en las subpruebas del índice de comprensión verbal	51
Tabla 15: Puntuación de los subtest de Lenguaje en la prueba ENI.....	52
Tabla 16: Frecuencia de las condiciones genéticas.	53
Tabla 17: Regresión Lineal Simple.....	53
Tabla 18: Regresión Lineal Múltiple.....	54
Figura 1: Sistemas del lenguaje.	5
Figura 2: Modelo funcional para el reconocimiento de los objetos	15
Figura 3: Puntuación obtenida por grupo en la prueba de Apgar	42
Figura 4: Tomografía axial:	44
Figura 5: Electroencefalograma	44
Figura 6: Análisis de restricción de los polimorfismos -511 y -31 del promotor del gen de IL-b.....	45
Figura 7: Microsatélite polimórfico de la región -2600 del gen de iNOS2A,	46
Figura 8: Electroferograma y secuencia de una región de 30 pb del promotor del gen de iNOS2A47	
Figura 9: Comparativo del puntaje escalar del WISC-IV	49
Figura 10: Comparativo del coeficiente intelectual	50

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- (CCTTT)n**: Microsatélite -2600 NOS2A
- (TAAA)n**: Microsatélite de respuesta NOS2A
- ADNc**: Ácido desoxirribonucleico complementario
- BH4**: Tetrahidrobiopterina
- C511T**: Polimorfismo -511 cambia una Citosina por una Timina
- Ca²⁺**: Calcio divalente
- CO₂**: Dióxido de Carbono
- CI**: Coeficiente Intelectual
- EEG**: Electroencefalografía
- eNOS**: Sintasa del óxido nítrico endotelial
- FAD**: Flavín adenín dinucleótido
- IL-1 α** : Interleucina 1 alpha
- IL-1 β** : Interleucina 1 beta
- NOS2A (iNOS)**: Sintasa del óxido nítrico inducible
- NADPH**: Nicotiamida adenina dinucleótido fosfato reducido
- NADP⁺**: Nicotiamida adenina dinucleótido fosfato oxidado
- nNos**: Sintasa del óxido nítrico neuronal
- O₂**: Oxígeno molecular
- OMS**: Organización Mundial de la Salud
- ON**: Óxido nítrico
- PCI**: Parálisis cerebral infantil
- PCR**: Reacción en cadena de la polimerasa
- pH**: Potencial de hidrógeno
- SNC**: Sistema nervioso central
- SNP's**: Polimorfismo de nucleótido simple
- SON**: Sintasa de Óxido Nítrico
- T31C**: Polimorfismo -31 cambia Timina por Citosina

RESUMEN

La Parálisis Cerebral (PC) secundaria a Hipoxia-isquemia perinatal es la causa más frecuente de discapacidad motora y el principal motivo de discapacidad física grave en la edad pediátrica, se cree que el sujeto con PC tiene una predisposición genética que aumenta las posibilidades de desarrollarla, ya que durante el evento hipóxico-isquémico se liberan una serie de sustancias químicas que traen como consecuencia muerte celular, y alteraciones en la estructura cognitiva. Dentro de los trastornos asociados a la Parálisis Cerebral se encuentran los del lenguaje; por lo que en esta investigación se estudio la influencia de los haplotipos -T31→C y/o -C511→T en el promotor de Interlucina 1 β simultáneamente con la expansión del microsatélite CCTTT en más de 14 polirepetidos en el promotor de Sintasa de oxido nítrico inducible tipo A, en el desarrollo de la función nominativa del lenguaje en niños con PC. Encontrándose que el lenguaje de los niños con PC esta significativamente menos desarrollado, con dificultades en el lenguaje comprensivo y expresivo, en comparación de los niños normales; mientras que la función nominativa se encuentra afectada en el componente del proceso donde se forman las representaciones semánticas, haciendo que estos niños tengan dificultades no solo para hallar el concepto de la palabra, también para nombrarla.

Palabras clave: Parálisis Cerebral, Lenguaje, Función nominativa, Interlucina, Sintasa de oxido nítrico inducible.

INTRODUCCIÓN

El ser humano es un aprendiz de la lengua prácticamente desde los primeros días de vida hasta la edad adulta, por lo que el dominio progresivo de las funciones del lenguaje es un factor decisivo en el desarrollo psicológico. El lenguaje es uno de los procesos cognitivos básicos en el desarrollo humano, permite comunicar la información almacenada en el cerebro mediante la materialización de los estímulos externos que pasan a ser internos y viceversa, esto sin dejar de lado su medio social y la predisposición genética al que pertenece cada sujeto.

Desde el punto de vista psicológico se dice que su adquisición y desarrollo se da por etapas, donde las capacidades físicas y mentales que el niño posee le permiten realizar o solucionar tareas que aumenta de complejidad conforme su desarrollo, es decir, su habilidad lingüística evoluciona mientras crece y cada vocalización o frase que emite es una muestra clara de dicho progreso (Piaget, 1954). Los principales componentes del lenguaje son el lenguaje receptivo, y lenguaje expresivo, que juntos comprenden un proceso complejo que se desarrolla en distintas áreas del cerebro, como son el área de Broca y Wernicke, responsables del análisis y síntesis de los sonidos del habla (habla expresiva e impresiva, encargadas de la nominación de objetos) (Christensen, 1987).

La nominación de objetos es una función importante que interviene en distintos procesos del lenguaje, consiste en recordar el nombre de un objeto, acción o situación, es un proceso de clasificación, generalización, o como se dice comúnmente, “un acto categórico” (Luria, 1978); aunque la denominación de objetos no sólo requiere la capacidad para hallar el concepto apropiado, sino también la facultad de pronunciar la palabra correspondiente, es importante mencionar que el trastorno de dicha función puede ocasionar una profunda alteración de todo el sistema verbal.

El trabajo que se presenta a continuación es parte de un estudio amplio registrado en CONACYT con el número 69678, que habla sobre la predisposición genética de los niños a desarrollar Parálisis Cerebral secundaria a Hipoxia perinatal, mediante la comparación y descripción de dos grupos: uno de niños “normales” y otro de niños diagnosticados con Parálisis Cerebral (PC); en este sentido, el propósito de este trabajo es presentar algunas de las particularidades que la función nominativa presenta en el desarrollo del lenguaje en los niños con PC.

CAPÍTULO 1. LENGUAJE

El lenguaje es una función psíquica del hombre, constituido por complejos procesos autorregulados, de origen social, consientes y voluntarios, esto por el modo de su funcionamiento; el lenguaje como función, es considerado como una formación de sistemas dinámicos complejos o centros de combinación, que relacionan diferentes zonas del sistema nervioso, apoyándose a sí mismo en una constelación de eslabones localizados en diferentes niveles del sistema nervioso, dichos vínculos pueden cambiar sin alterar las tareas psicológicas (Luria, 1986).

1.1 Definición

El lenguaje es uno de los procesos cognitivos más importantes para el desarrollo humano y ha sido estudiado por las más diversas disciplinas, en este estudio retomaremos la definición de lenguaje propuesta por Lecours y Lhermtte (1979), lo definen como “el resultado de una actividad nerviosa compleja, que permite la comunicación interpersonal de estados psíquicos, a través de la materialización de signos multimodales, que simbolizan estos estados de acuerdo con una convención propia de la comunidad lingüística de pertenencia”, es decir:

- I. **Actividad nerviosa compleja:** hace referencia a la base biológica del lenguaje, como resultado del trabajo de un sistema funcional complejo. (anatómicos, fisiológicos y bioquímicos).
- II. **Comunicación interpersonal:** referencia a la doble polaridad receptivo-expresiva de la comunicación lingüística.
- III. **Estados psíquicos:** el resultado de la confrontación entre una experiencia presente (llegada de información al cerebro) y una experiencia pasada (esto es un todo de información abastecido y organizado en el cerebro).
- IV. **Materialización:** material sonoro visual, que pasa del exterior al interior del sujeto en el caso del mensaje recibido; y viceversa este material pasa del interior al exterior del sujeto en el caso del mensaje expresado.
- V. **Signos multimodales:** disponibilidad de dos modos expresivos usuales, fonatorio y manual: los signos auditivos son el resultado de la producción de la articulación del lenguaje, mientras que los signos visuales son el resultado de la escritura.

- VI. **Simbolización de estados:** hace referencia al hecho de que las señales lingüísticas o la combinación de las mismas, tienen como finalidad el representar dentro y fuera del locutor sus estados emocionales.
- VII. **Comunidad lingüística:** esta convención está constituida por un acuerdo léxico, que a su vez se encuentra conformado por el inventario de palabras aprendidas por una comunidad, y regidas bajo un conjunto de reglas que regulan los sistemas fonéticos, fonológico y morfosintáctico de esta comunidad de hablantes.

El lenguaje es el proceso cognitivo predilecto para la comunicación humana, y el vehículo del pensamiento, se expresa en lenguas que pueden concebirse como instituciones sociales, construidas por las comunidades humanas y por un sistema de signos que expresan ideas, que forman parte de distintos procesos psicológicos localizados en estructuras funcionales del cerebro, las cuales no pueden existir sin el lenguaje.

1.2 Bases biológicas del Lenguaje.

El desarrollo del lenguaje como una función superior del cerebro se sustenta en una estructura anatomofuncional genéticamente determinada y por el estímulo verbal que le da el entorno.

De acuerdo con Damasio y Damasio (1992) existen tres sistemas principales que respaldan funcionalmente al lenguaje:

1. Un sistema operativo o instrumental, que ocupa la región perisilviana del hemisferio dominante y que incluye el área de Broca y el área de Wernicke.
2. Un sistema semántico, que abarca grandes extensiones corticales de ambos hemisferios.
3. Un sistema intermedio organizado modularmente, que media la relación entre los dos anteriores y que se ubica alrededor del sistema instrumental (Fig. 1).

Dentro del sistema operativo, el área de Broca es parte de un sistema neural involucrado en el ordenamiento de fonemas en palabras y de éstas en oración (aspectos gramaticales), es el sitio de acceso a verbos y palabras funcionales. Mientras que el área de Wernicke es un procesador de los sonidos del habla que

recluta el *input* auditivo para que se cartografíen como palabras y se utilicen subsecuentemente para evocar conceptos, es parte del sistema necesario para implementar sus sonidos constitutivos en la forma de representaciones internas auditivas y cinestésicas que dan apoyo a las vocalizaciones emergentes, su función es la descodificación fonémica y no la interpretación semántica.

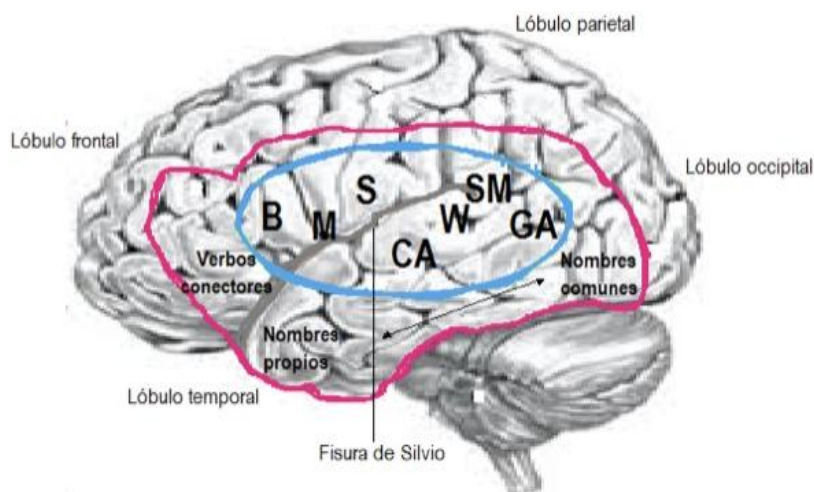


Figura 1. Sistemas del lenguaje. El óvalo delimita la región perisilviana del hemisferio izquierdo correspondiente al sistema operativo. La zona que rodea la segunda línea, corresponde al sistema intermedio. B: Broca; W: Wernicke; CA: corteza auditiva; M: corteza motora; S: corteza sensitiva; SM: giro supramarginal; GA: giro angular (Castaño, 2003).

Existe un tercer componente dentro del sistema instrumental, ubicado en la región parietal inferior, que participa en la memoria fonológica de corto plazo (*loop* fonológico). Las regiones posteriores del lenguaje (Wernicke) se conectan con las áreas motoras y premotoras a través de dos vías:

1. Vía directa corticocortical.
2. Vía corticosubcortical, que involucra los ganglios basales del hemisferio izquierdo y el núcleo anterolateral del tálamo.

La primera es la que empleamos en el aprendizaje asociativo e implica un control más elevado y consciente, mientras que la segunda corresponde al aprendizaje de hábitos; ambas vías pueden funcionar conjuntamente durante el procesamiento

del lenguaje. Un sistema o el otro predominarán según la naturaleza del ítem y de la historia de adquisición del lenguaje.

En cuanto al sistema intermedio o de mediación, él mismo se organiza modularmente, cada módulo participa en distintos tipos de conceptos y palabras; este sistema tiene localizaciones específicas para categorías diferentes de acuerdo con un eje occipitotemporal de atrás a delante. La mediación para conceptos más específicos es anterior, mientras que la región posterior responde a nombres comunes. La mediación para verbos es en la región dorsal inferior del frontal. El sistema de mediación no sólo selecciona las palabras correctas para expresar un concepto particular, sino que también dirige la generación de estructuras de oraciones que establecen relaciones entre conceptos.

La evolución que sigue el niño en su desarrollo para llegar a la organización neurolingüística del cerebro adulto requiere la integridad y el adecuado funcionamiento de estas estructuras, que frecuentemente se encuentran con predominancia en el hemisferio izquierdo.

1.3 Adquisición y Desarrollo del Lenguaje infantil.

Retomando el hecho de que el lenguaje se desarrolla a partir de una estructura genéticamente determinada, algunos autores mencionan que, aunque el niño posea dicha estructura, es necesaria la estimulación del entorno que le rodea para su desarrollo idóneo.

En un inicio el infante tiene habilidades lingüísticas generales, que a partir de la estimulación del entorno, evolucionan para dar paso a un lenguaje complejamente más elaborado; Piaget (1926) argumenta que el lenguaje es una parte subordinada del desarrollo cognitivo, dependiente del logro de diversos conceptos, que los niños adquieren en primer lugar un conocimiento del mundo, y después proyectan el lenguaje sobre esa experiencia previa, adquiere primero el concepto de permanencia del objeto y después comienza a expresar la desaparición de algunos objetos, es decir, desarrolla primero el concepto de gato y después

aprende a proyectar la palabra sobre ese concepto, a esto se le llama relación entre significado y significante.

El lenguaje se adquiere a través del uso activo en contextos de interacción, donde ciertas funciones o interacciones comunicativas se logran antes de que el niño domine totalmente el lenguaje formalmente elaborado (López-Higes, 2003). La adquisición del lenguaje, consiste en aprender a usarlo como instrumento para regular sus interacciones con los demás, de lo que son progresivamente capaces a medida que conocemos y compartimos los significados convencionales en el seno de una determinada comunidad (Luque & Vila, 1996).

El lenguaje aparece en todos los niños normales con marcos cronológicos similares, aunque el ritmo de progresión pueda variar de uno a otro, no se debe olvidar que los hechos lingüísticos deben ser comparados con el contexto general de desarrollo sensoriomotor y cognitivo del niño, ya que no depende únicamente de factores madurativos, por lo que es indispensable una relación adecuada y efectiva con el ambiente en el que interactúa. En la tabla 1, se presentan de manera general, los momentos más importantes del desarrollo del lenguaje hasta la edad de 4 años 6 meses, centrados en aspectos morfosintácticos propuestos por Peña-Casanova (2001).

Tabla 1: Rasgos generales de las etapas del desarrollo normal del lenguaje.

Etapas.	Descripción.
	0-6 <i>Meses:</i> Vocalizaciones no lingüísticas biológicamente condicionadas.
	6-9 <i>Meses:</i> Las vocalizaciones empiezan a adquirir características del lenguaje propiamente dicho: entonación, ritmo, tono, etc.
<i>Pre-lenguaje.</i>	9-10 <i>Meses:</i> Preconversación, el niño vocaliza más durante los intervalos dejados libres por el adulto, intenta espaciar y acortar las vocalizaciones para dejar lugar a la respuesta del adulto.
	11-12 <i>Meses:</i> Comprende algunas palabras familiares, como "mama, papa". Vocalizaciones más precisas, mejor controladas en su altura tonal e intensidad. Agrupa sonidos y sílabas repetidas a voluntad.

<p><i>Primer desarrollo sintáctico.</i></p>	<p>12-18 Meses: Surgen las primeras palabras funcionales; por lo general se da una sobre extensión semántica (llama "perro" a todos los animales). Crecimiento cuantitativo a nivel de comprensión y producción de palabras.</p>
	<p>18-24 Meses: Aparición de las frases que constan de dos elementos. Existe un periodo transicional donde las secuencias de una sola palabra empieza a aparecer reunidas, pero sin la coherencia prosódica que caracteriza una oración. Suele hacerse una pausa entre las palabras: "papa / /aquí", "más / / tren". Aparecen las primeras reflexiones: p.ej., plural. Las oraciones negativas empiezan a utilizarse por medio del "no" aislado, o bien, según en el caso, colocando al principio o al final del enunciado: "omí no" (dormir no), y las primeras interrogativas: ¿Qué? Y ¿Dónde?.</p>
	<p>24-30 Meses: Aparecen secuencias de tres elementos: p.ej., "nene come pan", este periodo se denomina "de habla telegráfica" por no aparecer en el discurso las principales palabras-función, como artículo, preposiciones, reflexiones de género, numero, persona y tiempos verbales, que no aparecerán hasta el final de este periodo.</p>
<p><i>Expansión gramatical propiamente dicha.</i></p>	<p>30-36 Meses: La estructura de la frase va siendo compleja, llegándose a la combinación de cuatro elementos. Aparecen las primeras frases coordinadas, p.ej., "papa no está y mama no está". Aumenta la frecuencia del uso de las principales flexiones de género, numero, plural, además de otras nuevas formas rudimentarias de los verbos auxiliares, ser y estar: "nene no está". Hace uso sistemático de pronombres de primera, segunda y tercera persona (yo, tu, el, ella) y artículos determinados (él, la). Frases simples diversas; adverbios de lugar combinándose en oraciones de forma coherente: "Alex está detrás de la puerta".</p>
	<p>36-42 Meses: El niño aprende la estructura de las oraciones complejas de más de una cláusula con el uso notablemente frecuente de la conjunción "y". Aparecen las subordinadas "pero", "porque" y las estructuras comparativas "más que". Uso rudimentario de los relativos que: "nene que llora". Uso de los negativos con integración de la partícula negativa en la estructura de la frase: "el niño no ha dormido". Aumenta la complejidad de las frases interrogativas. Los auxiliares "ser" y "haber" se usan la mayoría de las veces de forma correcta, lo que hace posible el uso del pasado compuesto: "el tete ha comido". Empiezan a aparecer las perifrásticas de futuro: "voy a saltar". El niño ha aprendido los recursos esenciales de su lengua, aunque su amplio abanico de tipos oracionales sigue conteniendo una serie de "errores" desde el punto de vista del adulto y una serie de estructuras que necesitan aún de aprendizaje.</p>
	<p>42-54 Meses: Las diversas estructuras gramaticales van completándose mediante el sistema pronominal (me, te,</p>

se), pronombres posesivos, verbos auxiliares, etc. Existe una eliminación progresiva de los errores sintácticos y morfológicos. Aparecen estructuras de pasiva, así como otras formas más complejas de introducir frases nominales (desde, también), aunque estas estructuras no quedaran del todo consolidadas hasta la edad de 9 y 10 años. Uso correcto de las principales flexiones verbales: infinitivo, presente, pretérito perfecto, futuro (en forma perifrástica) y pasado. Aunque los niños expresan las características del aspecto (acción durativa o no, comido/comiendo) más que la forma correcta del verbo. Las distintas modalidades del discurso (afirmación, interrogación, negación) se hacen cada vez más compleja. Las preposiciones de tiempo son usadas con frecuencia (ahora, después, hoy, mañana), aunque existen todavía confusiones con las preposiciones temporales y espaciales.

*Últimas
adquisiciones.*

54 Meses en adelante: El niño aprende estructuras sintácticas más complejas: pasivas, condicionales, circunstanciales de tiempo, (p.ej., “iré a jugar cuando acabe los deberes”). Y va perfeccionando aquellas con las cuales ya estaba familiarizado (p.ej., subordinales causales: “Ana se cayó por que tropezó con una piedra”). Diversas estructuras de frase aún van perfeccionándose y generalizándose (diversos usos de la voz pasiva, conexiones adverbiales, p.ej., “aunque sí, realmente, de todos modos...”), no llegando a una completa adquisición hasta los 7 u 8 años aproximadamente. Los niños empiezan a apreciar los efectos distintos de una lengua al usarla (adivinanzas, chistes) y a juzgar la correcta utilización de su propio lenguaje. Inicio de la actividades metalingüísticas.

Las etapas de Pre-lenguaje y Primer desarrollo sintáctico del desarrollo normal del lenguaje, que van desde el primer mes hasta los 30 meses de edad, son de suma importancia ya que algunos autores (Carbonell, 2010; Vygotsky, 1934) argumentan que en ellas se desarrolla la función nominativa del lenguaje, especialmente entre los 6 y 20 meses de vida; es aquí donde el niño comienza a ampliar activamente su vocabulario y su repertorio léxico, preguntando cómo se llama cada cosa nueva, teniendo como resultado el aumento extraordinariamente rápido del número de palabras que domina, esto mediante la doble polaridad receptivo-expresiva de la comunicación lingüística.

El lenguaje tiene un componente (1) impresivo o decodificador, y uno (2) expresivo o codificador (León-Carrión, 1995). El primero permite comprender el lenguaje y adquirir el significado de las palabras o de la frase, el niño almacena

formando la base para el desarrollo de la semántica en el lenguaje oral (lectura es una forma especial de lenguaje impresivo); mientras que el segundo, permite la codificación de los sonidos verbales, la pronunciación de las palabras o frases y el lenguaje desplegado, el niño lo hace por medio de gestos, señas o palabras (la escritura es una forma especial del lenguaje expresivo). Las diferentes formas del habla expresiva son las exclamaciones efectivas, denominaciones, y la pronunciación de frases; mientras que las formas del habla impresiva son captación de tono emocional del habla, comprensión de palabras bien formuladas, y los aspectos nominativos del habla (Christensen, 1987).

Durante mucho tiempo se considero a las palabras como simples etiquetas para los objetos, acciones, cualidades, ya que la expresión verbal era vista como un proceso basado en asociaciones bastantes simples de palabras aisladas, organizadas en un orden serial (Luria, 1979); cuando en realidad es el centro de una completa red semántica que se evoca cada vez que se emplea, por lo que los dos tipos de habla o lenguaje, son de suma importancia para el proceso de nominación de objetos, para poder asignar un nombre a un objeto es prioritaria la adquisición del significado de dicha palabra.

1.4 NOMINACIÓN DE OBJETOS.

Cada vez que se pronuncia un nombre se evoca a un grupo de imágenes de objetos, acciones, o cualidades que están asociados a él, que a su vez constituyen la base para la función nominativa de la palabra, por ejemplo, la palabra “león” puede evocar a otros animales salvajes, selvas o estepas, e incluso un zoológico; todas estas cosas constituyen la base semántica, y connotativa de la palabra, esta base puede incluir relaciones a niveles más complejos y abstractos, o inferiores como los niveles fonéticos, estructuras rítmicas, alineaciones, etc.(Luria, 1978).

1.4.1 Definición.

La nominación de objetos es la capacidad de recordar el nombre de un objeto, acción o situación; es un proceso de clasificación, generalización, o como se dice comúnmente, “un acto categórico”, (Luria, 1978). La primera cosa que aparece en

la conciencia es una esfera general de significados en la que un gran complejo de nombres o características se hallan entrelazados, y a partir de ahí se selecciona el nombre apropiado para dicho objeto.

En cada palabra se hallan numerosas conexiones y relaciones potenciales en las que puede entrar el objeto y en las que nuestra actividad cognitiva puede colocarlo, es decir, las relaciones connotadas por una palabra desempeñan un papel en la inmensa tarea de sistematizar los fenómenos del mundo exterior; al calificar un objeto, lo relacionamos con una categoría en particular y activamos sus asociaciones potenciales, por ejemplo, si es “viviente o no, caliente o frío”, etc.; dicha función generalizadora a veces es mediatizada por la estructura externa de la palabra, que a menudo se relaciona con el contenido subjetivo o “estructura interna de la palabra”, es por eso que sabemos qué clase de “árbol es”, a esta función generalizadora de una palabra, se conoce como *significado* (Luria, 1978); esto depende de la comprensión de los significados nominativos de las palabras, y una comprensión exacta para captar las *relaciones de las palabras*, y la sintaxis que viene determinada por las reglas gramaticales de cada lengua.

1.4.2 Desarrollo de la función nominativa.

La localización anatómica de este proceso tan complejo, resulta hoy por hoy complicado, pero Praamstra, et al., (1996) menciona que comienza en las regiones posteriores del cerebro, en las áreas visuales (reconocimiento del estímulo), para activar después la zona ténporoparietal (selección del referente léxico), región vecina al giro angular y al plano supratemporal. La actividad se propaga posteriormente hacia el área motriz frontal, los opérculos y la ínsula (selección fonémica y producción verbal).

Desde el punto de vista psicolingüístico, la denominación implica tres tipos de procesos diferentes: el análisis visual del estímulo, la activación de la representación correspondiente en el sistema cognitivo y la activación del candidato fonológico probable en el léxico de salida. En las primeras etapas el niño asimila la referencia objetual de la palabra sólo cuando:

- a) se encuentra en una determinada posición (acostado).
- b) si la palabra es dicha por un sujeto determinado (la madre).
- c) si se acompaña por un gesto determinado.
- d) si se pronuncia con una entonación determinada.

El orden de las cuatro condiciones indicadas (**a-b-c-d**) expresa el orden de desaparición de esas condiciones como requisito para la comprensión de la palabra, esto quiere decir que aunque la posición, requisito **a**, sea ya indiferente para comprender la referencia objetual de una palabra, son necesarias las otras tres condiciones (**b-c-d**) si una sola de esas condiciones falta, la palabra pierde su referencia objetual y el niño no reacciona ante ella (Carbonell, 2010).

Así, un niño de 6-7 meses, estando acostado, al oír la voz de su madre que nombraba determinado objeto, reacciona ante ella y dirige la mirada al objeto correspondiente; pero es suficiente cambiarlo de posición para que la palabra perdiera su significado y la reacción ante ella no se produzca (Carbonell, 2010). En la siguiente etapa de desarrollo, la posición en que se encuentre el niño ya no es esencial para la conservación de la referencia objetual de la palabra, pero sí el hecho de quién pronuncia la palabra, con qué voz la dice y con qué gesto la acompaña, por ejemplo, si la palabra *gatito* era pronunciada por la madre, el niño dirige sus ojos hacia él, pero si la pronuncia el padre, el niño no reacciona de la forma correspondiente. Hacia la mitad o el final del segundo año de edad (24 meses), la palabra se independiza completamente de estas condiciones accesorias y adquiere su referencia objetual permanente; entonces el niño comienza a reaccionar selectivamente al objeto nombrado.

Al respecto, Vygotsky (1934) menciona que a los 12 y 18 meses de edad tiene lugar un profundo desarrollo fonológico (los primeros fonemas: /m/, /p/, /b/, /t/, /d/, /l/, /n/ y las vocales); aparecen las primeras palabras, que suelen ser monosílabos reduplicados (*mama, papa, tata*) y palabras onomatopéyicas, el niño designa los objetos por el ruido que hacen (*guau-guau* = "perro"). Estas primeras palabras, que normalmente son sustantivos, son una característica del vocabulario infantil; son las llamadas palabras-frase, que dan nombre a esta etapa: período holofráscico

u holofrástico. Así, puede decir *papa*, cuándo ve a su padre, cuándo su padre sale o cuándo ve un objeto que le pertenece, aunque la articulación de los fonemas del lenguaje aun no es la correcta, y pueden aparecer confusiones (*dopo* por *roto*, *ti* por *sí*, etc.), y omisiones, o no pronunciar todas las sílabas (*pato* por *zapato*, *ota* por *pelota*); su comprensión es mejor que su expresión; comprenden más lenguaje del que pueden usar, utilizan el lenguaje fundamentalmente para pedir algo que satisfaga sus necesidades o para reclamar la atención del adulto.

Entre el 14 y el 20 mes de vida, en el niño crece el interés por conocer los nombres de las realidades, que se van incorporando a su vocabulario con rapidez vertiginosa en los primeros años, puesto que en el curso de la vida se estará continuamente aprendiendo nuevos nombres sin los cuales no se concibe casi ningún conocimiento o aprendizaje, reflejando el carácter esencialmente 'abierto', infinito del sistema léxico (Vygotsky, 1934). Dar un nombre a las cosas ya no está ligado de manera inmediata a los impulsos y apetencias orgánicas del niño sino que éste ha tomado distancia frente al objeto, lo ha considerado como tal y ha descubierto el sustituto verbal que le permitirá dominarlo.

Alrededor de los dos años de edad (24 meses de vida) el niño descubre que las palabras tienen una función simbólica, demostrándolo al preguntar el nombre de las cosas; la adquisición de conceptos cada vez más abstractos puede considerarse como el segundo paso importante en la conceptualización (el primero sería la nominación o simbolización de la realidad por medio de los nombres a que se hizo referencia atrás), aunque los conceptos abstractos propiamente dichos, aun causan al niño dificultad de concebir lo que no puede situarse en un espacio determinado, para enfrentarse a esta dificultad, el niño "siempre quiere saber el lugar donde se halla cada cosa". Ya que todo concepto lo concibe indudablemente como imagen de algo concreto, no puede aún representarse lo abstracto.

En este sentido Marr (1980) considera que el reconocimiento de un objeto se efectúa comparando las representaciones centradas en el observador y las representaciones centradas en el objeto, con las descripciones almacenadas de los objetos conocidos; a estas descripciones, se les llama Unidades de

Reconocimiento, que actúan como un “internivel” entre las representaciones visuales y las semánticas, es decir, una representación visual describe el aspecto externo del objeto, mientras que la representación semántica especifica sus propiedades y atributos. Se considera que existe una unidad de reconocimiento para cada objeto conocido, la cual puede acceder a la representación semántica del objeto cuando la representación visual de un objeto observado corresponde a la descripción del objeto almacenada en la unidad de reconocimiento; estas pueden estar “preparadas” por la experiencia reciente o ser más fácilmente activadas gracias al contexto (Ellis & Young, 1992).

La *nominación de objetos*, se relaciona con el modelo de Marr partiendo del supuesto de que el sistema semántico no contiene el nombre del objeto, sino que puede evocarlo a partir de un almacén separado, o “lexicón”. No existe una relación directa entre las unidades de reconocimiento de los objetos y este almacén de nombres.

Toda evocación de los nombres de objetos ocurre a través de una representación semántica. Las representaciones semánticas no incluyen los nombres verbalizados de los conceptos; el acceso a estos nombres debe efectuarse por separado. Por ejemplo, puede reconocer enseguida un objeto “x”, y saber cuál es su función, ha pasado cierto tiempo desde que lo vio por última vez, es probable que le cueste dar con el nombre del objeto en cuestión; esto se hace presumiblemente desde algún tipo de almacén de memoria cuyo propósito y función es poner a su alcance las formas habladas de las palabras apropiadas a los significados que usted desea expresar; dicho almacén recibe el nombre de “*lexicón de output del habla*”, su función es traducir las representaciones semánticas conceptuales de las palabras en sus etiquetas fonéticas o nombres (Fig. 2). Cuando la entrada o “modo” para una palabra particular es activada en el lexicón mediante su significado, el lexicón libera un “código” fonológico (basado en el sonido) que es retenido en la memoria a corto plazo antes de ser articulado. (Ellis & Young, 1992).

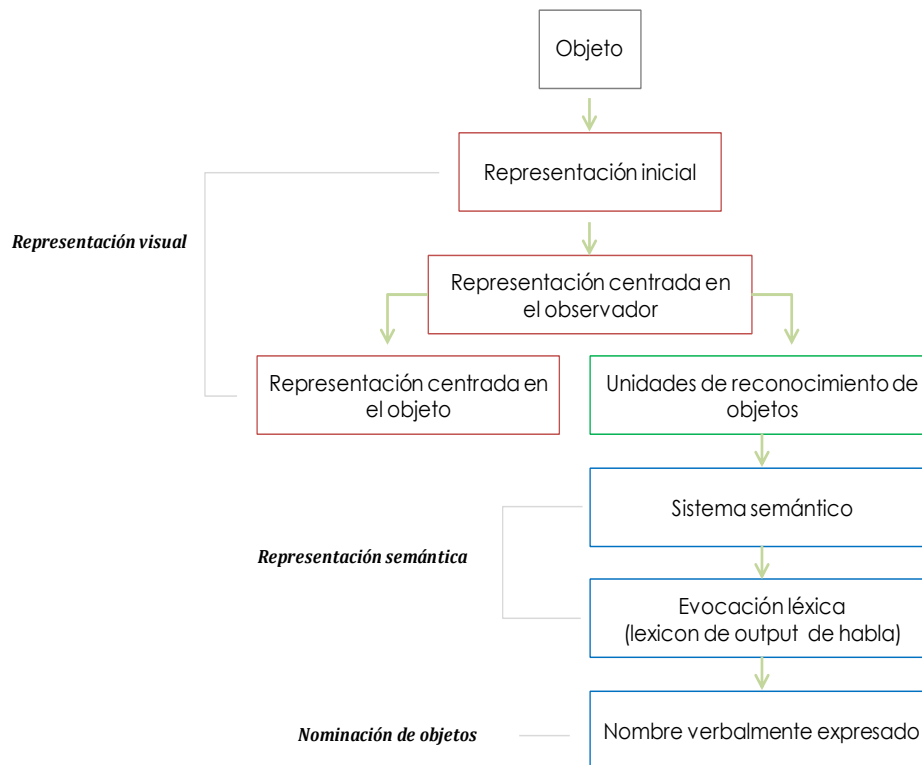


Figura 2: Modelo funcional para el reconocimiento de los objetos por Marr (1980). Muestra el proceso desde la percepción del objeto hasta su salida mediante la expresión verbal.

La nominación de objetos no sólo requiere la capacidad para hallar el concepto apropiado, sino también la facultad de pronunciar la palabra correspondiente. La imagen auditiva de la palabra apropiada no se le presenta al sujeto en forma definitiva; con el objeto de pronunciarla, debe ser capaz de hacer surgir su esquema fonético interno correspondiente. Es evidente que si la imagen auditiva de la palabra es inestable o difusa, la pronunciación del nombre resulta imposible (Luria, 1978). La valoración de la facultad de nombrar objetos es de suma importancia, ya que un trastorno en dicha función, puede ocasionar una profunda alteración de todo el sistema verbal, tal es el caso de la “disnomia”, el cual puede surgir a partir de una perturbación de la precisión y estabilidad de los esquemas verbales auditivo, visual o semántico; y la privación de los requisitos perceptivos para el lenguaje en edad temprana afecta adversamente el desarrollo posterior del lenguaje.

1.4.3 *Disnomia*.

El desarrollo conceptual se produce cuando el niño tiene la habilidad para organizar cognitivamente algunas experiencias diferentes y reorganizar estos conceptos cuando adquiere más información; cuando los niños desarrollan sus repertorios semánticos no es extraño que identifiquen muchos objetos con un solo descriptor o nombre, basándose en otras experiencias con objetos o acontecimientos que tienen las mismas características semánticas. Los niños con déficit semánticos tienen altas probabilidades a desarrollar alteraciones en el lenguaje, ya que no comprenden en su totalidad el significado de muchas palabras utilizadas, es frecuente que los problemas semánticos se deban a problemas cognitivos, los problemas que tiene el niño en aprender conceptos, provocan problemas en el significado de las palabras (Puyuelo & Rondal, 2003).

La *disnomia* es la alteración de la facultad de nombrar objetos, caracterizada por todas aquellas dificultades para la recuperación de palabras, que pueden dar como síntoma un habla vacilante, con pausas o paráfrasis (Jódar, et al., 2005). El lenguaje de un niño con disnomia puede parecer vacilante, a veces con seudotartamudeo, pausas y, en otras ocasiones extravagante a causa de los circunloquios (vueltas que hacen para explicar cuando no se puede evocar una palabra concreta).

Rapin y Allen (1983) mencionan que el niño resuelve su dificultad de evocación con pausas o con sustitución de la palabra no evocada por otra u otras; esta sustitución se denomina “parafasia” y puede ser de tipos distintos:

- ✓ *Parafasia fonémica*: si la palabra olvidada y la evocada se parecen en la forma; es decir, en los fonemas que la componen. Por ejemplo, si se dice abrigo en lugar de amigo.
- ✓ *Parafasia semántica*: si la palabra olvidada y la evocada se parecen en el significado. Por ejemplo, si se dice jersey por abrigo.
- ✓ *Circunloquio*: se da cuando ante la dificultad de evocar una palabra, se opta por su definición o una explicación que permite al oyente identificarla. Por ejemplo, si se dice lo que se pone cuando hace frío en lugar de abrigo.

La evaluación de la función nominativa permite determinar el grado de conservación del lenguaje y las imágenes fonémicas de las palabras, previniendo la aparición de alteraciones de dicho proceso (Luria, 1978), algunas de las técnicas para valorarla generalmente se conforman de los test siguientes:

- 1) **Denominación de objetos presentados visualmente:** se presenta al paciente una serie de objetos comunes o de grabados de objetos y se hace nombrarlos. El examinador anota la presteza con la que es capaz de responder y, si se cometen errores advierte si son de carácter fonémico o semántico. Debe presentarse especial atención si el paciente tiene que buscar a tientas o no la estructura fonémica apropiada de las palabras. Con objetivo de determinar si la dificultad proviene de un trastorno de las imágenes fonémicas estables del examinador puede apuntar al paciente. Si el hecho de oír la primera sílaba de la palabra correcta pronunciada por el examinador no le ayuda, con ello se obtiene la prueba de que el trastorno subyacente es de naturaleza acústico-gnósica.
- 2) **Denominación de objetos descritos oralmente:** el examinador describe un objeto al paciente y le pide que lo nombre. Este test se utiliza únicamente en los casos en que la comprensión verbal se halle relativamente intacta, si la pregunta del examinado provoca todo un complejo de asociaciones, nos podemos hacer a la idea del grado de diferenciación existente en la esfera semántica y de la capacidad del paciente para usar el lenguaje como medio de agudizar sus facultades discriminatorias.
- 3) **Denominación de categorías:** consiste en el nombramiento de grupos generales de objetos de una clase dada. Una gran discrepancia entre la facultad de nombrar objetos concretos y de nombrar categorías indica que el trastorno subyacente afecta al aspecto semántico del lenguaje.

Un dato importante de la historia clínica de los niños con disnomia es la persistencia de la jerga típica infantil durante más tiempo que otros niños, con dificultad para introducir palabras nuevas, finalmente, la alteración en la función nominativa del lenguaje se puede atribuir a lesiones en diversas regiones del cerebro, provocadas por diferentes causas antes, durante o después del nacimiento.

CAPITULO 2. HIPOXIA PERINATAL Y DESARROLLO NEUROLÓGICO INFANTIL

La mayoría de los embarazos y partos tienen una evolución fisiológica normal, sin embargo, ciertos factores influyen en la adaptación y desarrollo del recién nacido, siendo la prematuridad, el bajo peso al nacer, la hipoxia perinatal, las enfermedades médicas de la madre, las infecciones intrauterinas, el uso de medicamentos y drogas, las alteraciones congénitas y las enfermedades hereditarias, los principales factores que la alteran (Laffita, 2005).

2.1 Hipoxia Perinatal.

La asfixia en recién nacidos producida antes, durante o después del nacimiento constituye la causa más importante de afectación cerebral y de secuelas neurológicas (López-Gómez, Castro, Bernardo, Megías, & Blanco, 2000), esta se define como la falta de oxígeno (hipoxia) en diversos órganos; a menudo se acompaña de isquemia (falta parcial o total de aporte de sangre a un órgano) y de acidosis láctica en los tejidos, si se asocia a hiperventilación, presenta hipercapnia (aumento de la presión parcial de dióxido de carbono), en un 90% relacionado con el periodo de parto y postparto; como consecuencia de una insuficiencia placentaria, que determina en el feto la capacidad para recibir Oxígeno (**O₂**) y eliminar Dióxido de Carbono (**CO₂**).

2.1.1 Clasificación.

Dado a que la asfixia perinatal es una de las causas principales de mortalidad neonatal, es importante definir factores perinatales predictivos de secuelas neurológicas, los indicadores principales de asfixia perinatal que se utilizan actualmente son la puntuación de Apgar y el pH en la arteria umbilical. Según el grado de compromiso clínico la asfixia perinatal se puede clasificar en las siguientes condiciones (Tejerina, 2007):

- ✓ **Leve:** 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:** Condiciones anteriores más Apgar entre 3 y 5 a los 5 minutos y/o pH de arteria umbilical < 7.11 (en ausencia de síntomas).
- ✓ **Grave:** Apgar a los 5 minutos es < 3 , el pH < 7.0 y/o aparecen manifestaciones clínicas de asfixia (aspiración de meconio encefalopatía hipóxico isquémica, etc.).

2.1.2 Fisiopatología.

La hipoxia isquémica desencadena una serie de eventos; inicialmente se ponen en marcha mecanismos compensatorios de redistribución, como el llamado reflejo de inmersión, que frente a la presencia de hipoxia e isquemia produce la recirculación de sangre hacia el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, en detrimento del pulmón, intestino, hígado, riñones, bazo, huesos, músculos esqueléticos, vasos y piel. Produciendo la disminución de la frecuencia cardiaca, aumento de la presión arterial y aumento de la presión venosa para mantener una adecuada perfusión cerebral (Tejerina, 2007). Pasado el agravio inicial, viene una etapa de recuperación llamada *reperusión*, en la que el cerebro hipóxico aumenta el consumo de glucosa; por lo que se produce dilatación vascular para facilitar el ingreso de glucosa a la célula y mayor producción local de ácido láctico, como consecuencia se alterará la corteza cerebral, los ganglios basales, provocando muerte neuronal. Después de esta fase, se observan signos de disfunción neurológica, un neonato obnubilado o comatoso, con respiración irregular hipotónico, con ausencia de reflejos, movimientos oculares erráticos y generalmente reflejos pupilares conservados.

Durante periodos de isquemia se incrementa la concentración del óxido nítrico, el cual es producido en la microglia y en otras células inflamatorias, durante las primeras 24 horas posteriores al evento, ya que es la molécula responsable de modular el flujo sanguíneo feto placentario y útero placentario.

La existencia de un episodio de asfixia puede dar lugar a la aparición de un cuadro de encefalopatía o conducta neurológica anómala en las primeras 6-24

horas de vida, a este cuadro se le denomina encefalopatía hipóxico isquémica y se divide en tres grados (Penela-Vélez de Guevara, et al., 2006):

- ❖ Grado I (leve): existe irritabilidad, hipertonia leve y succión débil.
- ❖ Grado II (moderada): existe letargia e hipotonía. Pueden aparecer convulsiones focales y/o generalizadas.
- ❖ Grado III (grave): estado comatoso con hipotonía marcada y ausencia total del reflejo de succión. No existe una respiración espontánea adecuada y suelen existir convulsiones prolongadas.

Datos estadísticos muestran que entre el 20 y el 45% de los supervivientes presentan secuelas neurológicas, de éstas el 40% son mínimas y el 60% son graves. Tejerina (2007), menciona que los niños que sufren encefalopatía grado I, el 100% tiene una evolución normal, los que cursan con encefalopatía grado II en un 80%, mientras que los que cursan con encefalopatía grado III el 50% fallece y los restantes presentan severas secuelas.

2.2 Óxido Nítrico.

El óxido nítrico (**ON**) es una molécula muy versátil que actúa como un mensajero intracelular y transcelular; interviene en diferentes procesos fisiológicos y patológicos; en el sistema nervioso central (**SNC**) el ON tiene diferentes funciones, siendo la más importante la regulación del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a factores físicos y bioquímicos, contrarrestando la vasoconstricción y permitiendo un aporte constante de flujo sanguíneo (Benavides & Pinzón, 2008).

2.2.1 Producción y liberación del ON.

La síntesis de ON se realiza a partir de la L-arginina por una enzima denominada sintasa del óxido nítrico (**SON**), dicho proceso se realiza en dos etapas donde intervienen el difosfato de nicotinamida reducido (**NADPH**) y el dióxido (**CO₂**), la primera etapa consiste en la hidroxilación del nitrógeno del grupo amino de la L-arginina para producir N-hidroxil-L-arginina, este producto intermediario es oxidado en la segunda etapa por la SON para formar L-citrulina y ON, requiriéndose la participación de los cofactores: NADPH, nicotinamida (**NADP**), tetrahidrobiopterina

(BH₄), dinucleótido de flavinadenina (**FAD**), mononucleótido de flavina y calcio (**Ca²⁺**).

2.2.2 Sintasa del oxido nítrico.

Existen tres isoformas del SON cuyos genes se localizan en diferentes cromosomas: el gen *SON1*, localizado en el cromosoma 12q24.2 que codifica una enzima neuronal constitutiva (**SONn**), el gen *SON2* presente en el cromosoma 17qcen-q12 que codifica una isoforma inducible (**SONi**) y el gen *SON3* del cromosoma 7q35-36 que codifica una enzima constitutiva endotelial (**SONe**). Las formas constitutivas son parte de las células y su expresión depende del calcio, la forma inducible se expresa principalmente en condiciones de inflamación o infección y es independiente del catión. La enzima endotelial está ubicada en la membrana celular y en algunas ocasiones en el citoplasma; la SONn es fundamentalmente citosólica (Alemán, Alex, Ramírez, Hung, & Ramírez, 2008).

2.2.3 Sintasa del oxido nítrico inducible (SONi).

Esta isoforma se describió inicialmente en macrófagos (Hevel, White, & Marletta, 1991; Stuehr, et al., 1991); recientemente se ha demostrado su presencia en tejidos como el endotelio vascular, el músculo liso, la microglia y los astrositos. La calmodulina se encuentra unida permanentemente a la SONi, por lo que ejerce su actividad enzimática a concentraciones basales de Ca²⁺ intracelular y utiliza como cofactores a NADPH, BH₄, FAD y FMN. En condiciones normales la transcripción del gen que codifica la SONi se encuentra regulada en forma negativa, mientras que en condiciones patológicas, como la hipoxia, la expresión de esta isoforma es regulada de forma positiva.

Hasta el momento se han reportado tres genes miembros de la familia de la SONi, denominadas SONia, SONib y SONic, las tres isoformas se localizan en el cromosoma 17 entre las bandas p13.1 y q25, estudios de hibridación demostraron que los tres genes se encuentran en el genoma humano (Ruan, et al., 1996).

2.2.4 Polimorfismos en tándem de **SONi**.

Se han descrito múltiples polimorfismos en la secuencia que codifica para la sintasa del óxido nítrico, dentro de las que se encuentran G-954C, C-1173T, para los polimorfismos en polirepetidos en tándem (**TRNP**) se han descrito (TAAA)_n y (CCTTT)_n, asociados con patologías autoinmunes. Estudios realizados en pacientes con glaucoma han demostrado un incremento en la actividad del promotor del gen que codifica para la SONi, los pacientes que presentaron el polirepetido de 14 tándems del pentanucleótido (CCTTT)₁₄ en comparación con los pacientes que presentaron (CCTTT)₉, (CCTTT)₁₂ y (CCTTT)₁₅, (Warpeha, et al., 1999), se ha hipotetizado que este pentanucleótido funciona como un *enhancer* (potenciador) (Blackwood & Kadonaga, 1998); el incremento en él un número de tándems en el promotor del gen de la SONi está directamente relacionado con el incremento en la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (**ARNm**).

2.3 Interleucina 1 Beta (IL-1β).

Es una citosina producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos activados, producidos en grandes cantidades como respuesta a infecciones o a cualquier tipo de lesión o estrés; mediador clave en la respuesta inflamatoria ocasionando fiebre, y producción de proteínas de fase aguda.

2.3.1 Clasificación.

Mediante sondas de ácido desoxirribonucleico complementario (**ADNc**) se determinó la posición del gen humano de la IL-1β en el cromosoma 2, y está codificado en el brazo largo entre las bandas q13-q21 (Auron, et al., 1984; Webb, et al., 1986). Se conocen tres formas:

- ✓ IL-1α. Es mayormente intracelular y termina adherida a la membrana celular con ciertos efectos paracrinos en el entorno de la célula secretora.
- ✓ IL-1β. Es secretada a la circulación e interacciona con dos tipos de receptores:
 - Tipo I: se encuentran sobre la mayoría de las células del cuerpo y parece ser el mediador de las respuestas clásicas de la IL-1.

-Tipo II: se encuentran sobre linfocitos B, neutrófilos, monocitos y células de la médula ósea.

- ✓ IL-1RA. Es inhibitoria sobre las otras dos formas actuando como antagonista impidiendo la unión de IL-1 α y β a sus respectivos receptores.

2.3.2 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, estudios realizados en modelos animales de isquemia focal o global se demostró que la expresión de las citosinas proinflamatorias se encuentra incrementadas a la par de la activación glial (Gehrmann, Banati, Wiessner, Hossmann, & Kreutzberg, 1995; Gehrmann, et al., 1992). La infiltración de las células periféricas del sistema inmunológico juega un papel preponderante en la patogénesis de la isquemia cerebral (Chopp, et al., 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 miembro de las proteasas de cisteína y caspasas, asociadas con las vías de muerte celular apoptótica directamente implicada en el daño cerebral post isquemia (Linnik, Zobrist, & 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 ON 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, et al., 2001).

El promotor y el gen que codifica para la pro IL-1 β es altamente polimórfico, dentro de los polimorfismos funcionales reportados, se encuentran -T31 \rightarrow C y -C511 \rightarrow T, ambos asociados 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.

2.4 Daño neurológico 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, representa una causa frecuente de secuelas neurológicas tales como: parálisis cerebral, retardo mental, epilepsia, alteraciones sensoriales y trastornos del aprendizaje en preescolares.

2.4.1 Parálisis Cerebral Infantil (PCI).

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 período prenatal, natal o postnatal (hasta el tercer año), que tiene como principal característica un trastorno motor (afecta fundamentalmente el desarrollo del movimiento y la postura) y que puede o no acompañarse de dificultades sensoriales y/o del lenguaje, disminución intelectual, convulsiones, trastornos de aprendizaje, problemas de conducta como inestabilidad emocional, introversión, inmadurez social (Santucci, 2003).*

La lesión como tal no progresa o evoluciona, pero si puede mejorar o agravarse sus consecuencias dependiendo de la atención recibida o no, y de la plasticidad del sistema nervioso que puede suplir a través de otras asociaciones neurológicas, funciones o sistemas deficientes (Sánchez, 2004), 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.

El trastorno se produce ante un desarrollo anormal o un daño en las regiones cerebrales que controlan la función motora; la PCI es un grupo de trastornos relacionados entre sí que tienen causas diferentes, y que en muchos de los casos no tienen una causa conocida, atendiendo al momento en el que se ocasione la lesión, la podemos clasificar en: familiar, prenatal, perinatal y postnatal (Tab.2).

Tabla 2: Factores que influyen en el desarrollo de PCI (Levitt, 2000).

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.

Según Levitt (2000), la Parálisis Cerebral se clasifica de dos formas:

Clasificación Clínica:

- a. *Espasticidad (Espásticos)*: aumento exagerado del tono muscular (hipertonía), hay movimientos exagerados y poco coordinados.
- b. *Atetosis (Atetósicos)*: se pasa de hipertonía a hipotonía, hay movimientos incoordinados, lentos, no controlables. Afectando manos, pies, brazos o piernas, en algunos casos los músculos de la cara y la lengua, provocando muecas o babear. Los movimientos aumentan a menudo con el estrés emocional y desaparecen mientras se duerme.
- c. *Ataxia*: sentido defectuoso de la marcha y descoordinación 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.
- d. *Mixto*: es lo más frecuente, manifiestan diferentes características de los anteriores tipos. La combinación más frecuente es la de espasticidad y movimientos atetoides.

Clasificación Estructural:

Tono Muscular:

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

Topografía:

- a) Hemiplejía o Hemiparesia: se afecta uno de los dos lados del cuerpo.
- b) Diplejía o diparesia: la mitad inferior está más afectada que la superior.
- c) Cuadriplejía o cuadriparesia: los cuatro miembros están paralizados.
- d) Paraplejía o paraparesia: afectación de los miembros inferiores.
- e) Monoplejía o monoparesia: se encuentra afectado un sólo miembro.
- f) Triplejía o tri paresia: 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.

Además de la afectación motriz provocada por la Parálisis Cerebral, pueden surgir complicaciones en el desarrollo cognitivo; en el caso del lenguaje, los trastornos que se le relacionan según Shapiro, Palmer, Wachtel, & Capute (1983), se pueden dividir en tres grupos: disfunción oromotora (producción de palabras), disfunción de procesamiento central (desordenes de lenguaje) y disfunción auditiva (pérdida del oído), estos grupos no son independientes, pueden coexistir en el mismo individuo; la disartría, los problemas de expresión y procesamiento central son los más comunes.

En este sentido, se han obtenido datos que indican la afectación o no en algunos aspectos del lenguaje, en el estudio de Dorman (1987), se analizó una muestra de 31 adolescentes con PC, donde la mayoría obtuvo un CI verbal en el intervalo normal bajo (puntuación media de 87.8) y presentó alterada la percepción de tonos y ritmos; ninguno tenía alteraciones en la discriminación fonémica.

Otro estudio similar, realizado por Bishop, Brown, & Robson (1990) analizaron la relación entre la capacidad de hablar y distintas tareas lingüísticas, como deletrear, discriminar fonémicamente o la comprensión del lenguaje receptivo. Se comparó el rendimiento de 24 niños con PC y trastornos del habla (12 anártricos y 12 disártricos) con el de 24 niños control con PC y sin trastornos del habla. Los niños con anartria o disartria ejecutaban significativamente peor que los sujetos sin trastorno del habla en las tareas de deletrear, discriminar palabras sin sentido y la comprensión de vocabulario evaluada mediante una versión británica del Peabody

Picture Vocabulary Test. No se observaron diferencias en la discriminación fonémica de palabras con sentido, oídas o representadas mediante un dibujo, ni en la comprensión gramatical, evaluada mediante el Test for Reception of Grammar.

Los trastornos en el lenguaje pueden dificultar la adaptación social y escolar de un niño; por este motivo es importante la investigación del lenguaje en los niños con PC, dicha investigación será descrita en el siguiente capítulo de la metodología.

CAPITULO 3. METODOLOGÍA

3.1 Justificación.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2005), en el 2000 se calculó que cada año más de un millón de niños que sobreviven tras sufrir asfixia durante el parto, desarrollan parálisis cerebral, dificultades de aprendizaje u otras discapacidades. La Hipoxia-Isquémica perinatal (presuntamente ligada a alteraciones genéticas), es una de las patologías más frecuentes en la población infantil mexicana implicadas en el daño cerebral; esta investigación encuentra importancia principalmente por las secuelas neurológicas que pueda causar en los niños que la presentan, específicamente en la función nominativa del lenguaje. En este sentido, la investigación neuropsicológica en niños con parálisis cerebral secundaria a Hipoxia perinatal es casi nula; la mayoría de estudios se han enfocado en la evaluación del coeficiente intelectual (Afifi & Bergman), mostrando puntuaciones variadas, que van desde los niños que obtienen un CI “normal”, hasta los que parecen tener retardo mental; los estudios que se han realizado en poblaciones de otros países, se enfocan solo en la ejecución motriz, dándole menor importancia a la ejecución cognitiva. La evaluación de la estructura cognitiva es importante ya que la alteración en alguno de sus procesos, como lo es la función nominativa del lenguaje, puede ocasionar la disfunción de todo el sistema verbal, lo cual es determinante para el desarrollo neuropsicológico del niño.

3.2 Planteamiento del Problema.

Según Linnk, et al. (1993) durante el momento de la concepción los padres heredan material genético necesario para el desarrollo de la vida, transfiriendo características genómicas que hacen susceptible o resistente al individuo ante la hipoxia-isquemia perinatal; en este sentido, se da la expansión del microsatélite promotor del gen que codifica para la enzima sintasa del óxido nítrico inducible, tipo A, expansión que incrementa la transcripción y traducción de iNOS y por consiguiente la producción de óxido nítrico, de la misma forma se pueden heredar

los haplotipos que se encuentran en las posiciones -31 y -511 bp del promotor del gen que codifica para la interleucina 1 β , ambos polimorfismos incrementan la transcripción y traducción del gen de IL-1 β , siendo estos genes de vital importancia en la respuesta inflamatoria del sistema nervioso central ante la hipoxia-isquemia; existe una regulación positiva entre ambos genes, incrementando el estrés oxidativo neuronal, y las posibilidades de desarrollar PC ante un evento hipóxico isquémico perinatal, y por ende alteraciones en el desarrollo neuropsicológico. La mayoría de los casos de PC presentan problemas de lenguaje, debido a la dificultad motora para ejecutarlo, una manera más indicada de abordar dicho problema es mediante la neuropsicología, que permite relacionar el aspecto biológico, y cognitivo de un individuo; detectando si alguna anomalía en cualquiera de estos aspectos puede o no afectar al otro, en este caso, un evento hipóxico-isquémico y el lenguaje, específicamente en la función nominativa del lenguaje.

3.3 Preguntas de Investigación.

1. La expansión del microsatélite CCTTT en más de 14 polirepetidos en el promotor de iNOS-A aumenta la susceptibilidad de los individuos a desarrollar parálisis cerebral con alteraciones en la función nominativa del lenguaje en pacientes que cursaron con hipoxia-isquemia perinatal.
2. La presencia de los haplotipos -T31→C y/o -C511→T en el promotor de IL-1 β son factores de susceptibilidad para el desarrollo de parálisis cerebral con alteraciones en la función nominativa del lenguaje en pacientes que cursaron con hipoxia-isquemia perinatal.
3. El riesgo de desarrollar parálisis cerebral infantil con alteraciones en la función nominativa del lenguaje ante un evento hipóxico-isquémico perinatal se incrementa cuando el neonato presente uno de los haplotipos -T31→C y/o -C511→T en el promotor de IL-1 β simultáneamente con la expansión del microsatélite CCTTT en más de 14 polirepetidos en el promotor de iNOS-A.

4. Las alteraciones en el desarrollo de función nominativa del lenguaje se incrementan cuando el niño presenta uno de los haplotipos -T31→C y/o -C511→T en el promotor de IL-1β simultáneamente con la expansión del microsatélite CCTTT en más de 14 polirepetidos en el promotor de iNOS-A.

3.4 Objetivos.

3.4.1 Objetivo general.

Evaluar y describir el desarrollo de la función nominativa del lenguaje en niños con parálisis cerebral secundaria a hipoxia- isquemia perinatal y que presentan los haplotipos -T31C y -C511T en el promotor del gen de interleucina-1β en conjunción con la expansión del microsatélite (CCTTT)_n en la región -2600 del promotor del gen de sintasa del oxido nítrico inducible de tipo A.

3.4.2 Objetivos específicos.

1. Determinar si la presencia del tándem (CCTTT)₁₄ y los haplotipos -T31→C y -C511→T en las regiones promotoras de los genes de iNOSA e IL-1β son un factor de riesgo para desarrollar Parálisis Cerebral con alteraciones en el desarrollo del lenguaje, y por ende en la función nominativa
2. Determinar las características del desarrollo de la función nominativa del lenguaje en niños con parálisis cerebral secundaria a hipoxia-isquemia perinatal.

3.5 Hipótesis.

La expresión conjunta de los haplotipos -T31→C y/o -C511→T en el promotor del gen de IL-1β acompañado de la expansión del microsatélite -2600(CCTTT)₁₄ del promotor de iNOS-A, son factores que predisponen alteraciones en el desarrollo de la función nominativa del lenguaje en pacientes pediátricos con parálisis cerebral secundaria a hipoxia- isquemia perinatal.

3.6 Método.

3.6.1 Participantes.

Participaron 105 niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre 6 y 16 años de edad, divididos en dos: grupo control conformado por 57 niños sanos inscritos en el Instituto Franco Canadiense, institución de educación privada; segundo grupo, estuvo conformado por 48 niños diagnosticados con parálisis cerebral infantil secundaria a hipoxia perinatal, pacientes del Centro de Rehabilitación Infantil, Teletón.

3.6.2 Criterios de Inclusión del grupo control.

1. Niños que sus padres otorgarán el consentimiento informado.
2. Niños de ambos sexos con edades entre 6 y 16 años.
3. Niños nacidos a término (36-40 semanas de gestación).

3.6.3 Criterios de Inclusión del grupo con PCI.

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

3.6.4 Criterios de no Inclusión.

1. Pacientes prematuros.
2. Pacientes con malformaciones cerebrovasculares.
3. Pacientes con 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.

3.6.5 Criterios de Exclusión.

1. Pacientes que voluntariamente decidan no continuar el estudio.

2. Pacientes que durante el estudio sean diagnosticados con alguna patología hereditaria que afecte al SNC.

3.7 Instrumentos.

3.7.1 Evaluación neuropsicológica.

La evaluación neuropsicológica estuvo a cargo de un grupo de psicólogas quienes aplicaron a ambos grupos una batería de pruebas, integrada por las pruebas WISC-IV que evalúa el funcionamiento intelectual, ENI evalúa el desarrollo neuropsicológico en niños y CALVT-2 que evalúa a la memoria, aunque para los fines de este trabajo, solo se describirán las pruebas WISC-IV y ENI, que cuentan con subtest que evalúan el lenguaje.

Se utilizo la ***Escala Wechsler de Inteligencia para Niños-Cuarta Edición (WISC-IV)***, este es un instrumento clínico de aplicación individual que evalúa la capacidad cognoscitiva de niños desde los 6 años 0 meses hasta los 16 años 11 meses de edad, con una duración de aplicación en promedio de 180 minutos. El 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, es decir, el CI Total.

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).

Como ya se ha mencionado, el objetivo de esta investigación es el desarrollo de la función nominativa del lenguaje, a continuación se describen las subpruebas que componen Índice de Comprensión Verbal:

- ***Semejanzas***: evalúa el razonamiento verbal y la formación de conceptos, para su aplicación, se presenta al niño dos palabras que representan objetos o

conceptos comunes, y describe en que se parecen, consta de 23 reactivos, y se descontinúa después de 3 calificaciones consecutivas de 0.

- *Vocabulario*: se diseñó para medir el conocimiento de palabras y la formación de conceptos verbales, su reserva de conocimientos, capacidad de aprendizaje, y grado de desarrollo del lenguaje, para la aplicación de los reactivos con dibujos, el niño nombra los objetos representados en la libreta de estímulos. Para los reactivos verbales, el niño da definiciones para las palabras que el examinador lee en voz alta. Cuando se presentan los reactivos verbales, a los niños de 9 a 16 años, simultáneamente se les muestran las palabras de la libreta de estímulos, consta de 36 reactivos y se descontinúa después de 3 calificaciones consecutivas de 0.
- *Comprensión*: mide razonamiento y conceptualización verbal, comprensión y expresión verbal, capacidad para evaluar y utilizar la experiencia pasada y la capacidad para demostrar información práctica, para su aplicación, los reactivos requieren que el niño responda preguntas con base a su comprensión acerca de los principios y situaciones sociales generales, consta de 21 reactivos, se descontinúa después de 3 calificaciones consecutivas de 0.
- *Información*: (subprueba es suplementaria de Comprensión verbal), evalúa la capacidad para adquirir, conservar y recuperar conocimiento objetivo general, para la aplicación, en cada reactivo el niño responde preguntas que se dirigen a una amplia gama de temas de conocimientos generales, consta de 33 reactivos, se descontinúa después de 5 calificaciones consecutivas de 0.
- *Palabras en contexto*: (subprueba es suplementaria de Comprensión verbal), mide razonamiento y comprensión verbal, capacidad para integrar y sintetizar diferentes tipos de información y para generar conceptos alternativos, para su aplicación, se pide al niño que identifique el concepto común que se describe con una serie de pistas, consta de 24 reactivos, se descontinúa después de 5 calificaciones consecutivas de 0.

Evaluación Neuropsicológica Infantil (EM); su finalidad es la evaluación diagnóstica de un problema del desarrollo, caracterizando las áreas fuertes como débiles, así como la detección de alteraciones cognitivas y comportamentales, de la población infantil de habla hispana en edades que van de los 5 a los 16 años. Está integrada por doce dominios de las funciones cognitivas: 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, & Ostrosky-Solís, 2007). Para esta prueba, sólo tomaremos el dominio de Lenguaje, específicamente los subdominios de Repetición, Expresión, y Comprensión, que a su vez se integran por las pruebas que se describen a continuación:

El subdominio de **Repetición**, evalúa la capacidad de aprendizaje, razonamiento verbal, comprensión y expresión verbal, mediante las siguientes pruebas:

- *Silabas*: el niño debe repetir unas silabas presentadas oralmente por el evaluador. Se leen una por una las silabas que se encuentran en la libreta de puntajes, y se va a notando cada emisión del niño, se suspende su aplicación después de tres errores consecutivos.
- *Palabras*: el niño debe repetir unas palabras presentadas oralmente por el evaluador. Se leen una por una las palabras que se encuentran en la libreta de puntajes y se va registrando cada emisión del niño, se suspende la aplicación después de tres errores consecutivos.
- *No palabras*: el niño debe repetir "no palabras" presentadas oralmente por el evaluador. Se leen una por una las no palabras que se encuentran en la libreta de puntajes y se va registrando cada emisión del niño, se suspende la aplicación después de tres errores consecutivos.
- *Oraciones*: el niño debe repetir oraciones presentadas oralmente por el evaluador. Se leen una por una las oraciones que se encuentran en la libreta de puntajes y se va registrando cada emisión del niño, se discontinua la aplicación después de tres errores consecutivos.

El subdominio de **Expresión**, evalúa comprensión, formación de conceptos, capacidad para adquirir conservar y recuperar conocimientos, y capacidad para integrar y sintetizar diferentes tipos de información y para generar conceptos alternativos, esto, mediante las siguientes pruebas:

- **Denominación de imágenes:** el niño debe denominar lo más rápido posible 15 imágenes presentadas por el evaluador, se registra la respuesta del niño en la libreta de puntajes, y el tiempo total de la ejecución en segundos. Si el niño no reconoce la imagen se pasa a la siguiente, el criterio para la suspensión de la aplicación en esta prueba no aplica.
- **Coherencia narrativa:** el evaluador lee un cuento al niño para que inmediatamente después el niño se lo narre. Al terminar de leer el cuento el evaluador graba la narración del niño y posteriormente la transcribe en la libreta de puntajes, el criterio de suspensión no se aplica.
- **Longitud de la expresión:** el evaluador debe contar las palabras utilizadas por el niño para realizar su recuperación oral del cuento que se leyó en la prueba de coherencia narrativa. El número de palabras se registra en la libreta de puntajes, no se cuentan muletillas, ni elementos introducidos, ni preguntas, ni repeticiones que no forman parte del cuento.

El subdominio de **Comprensión**, evalúa comprensión y seguimiento de instrucciones, formación de conceptos, capacidad para conservar y recuperar conocimientos, capacidad para integrar y sintetizar información, esto, mediante las siguientes pruebas:

- **Designación de imágenes:** el niño debe señalar la imagen correspondiente a cada una de las palabras dichas por el evaluador. Las respuestas del niño se registran en la libreta de puntajes, y se suspende la aplicación de la prueba después de tres errores consecutivos.
- **Seguimiento de instrucciones:** el evaluador muestra al niño una lámina con coches y aviones de dos tamaños y cuatro colores; él debe seguir las instrucciones orales presentadas por el evaluador, con la posibilidad de que cada instrucción se repita una sola vez. La aplicación y el registro de la prueba se realiza en la libreta de puntajes, el criterio de suspensión se aplica

después de tres errores consecutivos, o si el niño no identifica los colores o tamaños.

- **Comprensión del discurso:** se evalúa la capacidad del niño para comprender el texto leído por el evaluador. Al terminar de leer el texto al niño, se le hacen las preguntas impresas en la libreta de puntajes, en la cual también se registrarán las respuestas del niño, mientras que el criterio de suspensión no aplica para esta prueba.

3.7.2 Evaluación Genómica.

3.7.2.1 Muestras Biológicas.

Se utilizó sangre periférica obtenida mediante punción digital, se recolectaron 0.2 ml, se utilizó sistema abierto a través de Lancetas activadas por contacto (Becton-Dickinson and Company, Ozorków, Poland) y colectadas en tubos microtiner conteniendo EDTA como anticoagulante (Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA), una vez obtenidas las muestras fueron almacenadas a 4 °C, utilizando placas de crio-conservación en gel y como contenedores recipientes de unicelel herméticos para su traslado al Laboratorio de Medicina Genómica del Hospital Regional “1º de Octubre”, las muestras que no se procesaron inmediatamente fueron almacenadas a -90 °C hasta el momento de la extracción de ADN genómico, tanto la extracción de la muestra de sangre como los análisis genéticos correspondientes, fueron realizados por el doctor Juan Antonio González Barrios y su equipo de trabajo en el hospital antes mencionado.

Las pruebas fueron aplicadas en dos instituciones, el *Centro de Rehabilitación Integral Teletón* (CRIT), y el Instituto Canadiense de México. El CRIT Tlalnepantla, se encuentra ubicado en Av. Gustavo Baz, No. 219, Col. San Pedro Barrientos en Tlalnepantla, Estado de México. El Instituto Canadiense de México, ubicado en Bartolache No. 1931 Col. del Valle, México D.F.

3.8 Variables.

3.8.1 Variables Independientes.

- **Haplotipos -T31→C y -C511→T en el promotor de IL-1β:** Es un conjunto de polimorfismos de nucleótido simple en una sola cromática que se encuentran estadísticamente asociados. En este caso existe un cambio entre la tiamina en la posición 31 por la citosina y un cambio de citosina por tiamina en la posición 511; se determina a partir de una prueba de ADN de secuenciación, que determina el orden de los nucleótidos, obteniendo un electroferograma.
- **IL-1β:** Es un conjunto de citocinas (proteínas que actúan como mensajeros químicos a corta distancia), que son sintetizadas principalmente por los leucocitos, se identifica mediante las pruebas PCR y de secuenciación.
- **iNOS-A Microsatélite -2600 (CCTTT)n:** Es una enzima en el cuerpo que contribuye a la transmisión de una neurona a otra, a la del sistema inmune y para dilatar los vasos sanguíneos. Lo hace mediante la síntesis de óxido nítrico desde la terminal de nitrógeno átomo de arginina en presencia de NADPH y dióxigeno (O₂). Se analiza mediante pruebas de PCR y secuenciación.
- **Hipoxia/isquemia perinatal:** Síndrome en el que el cuerpo por completo, o una región del cuerpo, se ve privado del suministro adecuado de oxígeno, combinada con reducción del flujo sanguíneo (Isquemia), causando sufrimiento celular. Se considera como asfixia perinatal a los pacientes que cumplan con los siguientes criterios: a) Acidosis metabólica profunda: pH arterial < 7.0., b) Test de Apgar menor de 4 por más de cinco minutos, c) Evidencia de compromiso neurológico y d) Compromiso de otros órganos.

3.8.2 Variables Dependientes.

- **Parálisis Cerebral:** conjunto heterogéneo de síndromes neurológicos residuales, debido a lesiones no evolutivas del encéfalo provocado por noxas (agente etiológico o biológico que un organismo no reconoce como propio) que han actuado en período prenatal, natal o postnatal, tiene como principal característica un trastorno motor (afecta fundamentalmente al desarrollo del movimiento y la postura). Para su diagnóstico, frecuentemente se usa la clasificación de la función motora gruesa creada por Palisano, evalúa la función

motora gruesa de los niños entre 6 y 12 años, poniendo énfasis en la iniciación del movimiento, control al sentarse y caminar.

- **Lenguaje:** Resultado de la actividad nerviosa compleja, que permite la comunicación interpersonal de estados psíquicos, a través de la materialización de signos multimodales, que simbolizan estos estados de acuerdo con una convención propia de la comunidad lingüística de pertenencia”, es decir:
- **Función nominativa del lenguaje:** Es la capacidad de recordar el nombre de un objeto, acción o situación; es un proceso de clasificación, generalización, o como se dice comúnmente, “un acto categórico.

3.8.3 Variables intervinientes.

- **Edad:** Cantidad de años, meses y días cumplidos a la fecha de aplicación del estudio.
- **Sexo:** Constitución biológica que distingue a un hombre de una mujer.
- **Escolaridad:** Tiempo durante el cual, se asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza.

3.9 Tipo y diseño de investigación.

La investigación fue de tipo no experimental, con un diseño transversal descriptivo.

3.10 Procedimiento.

La elaboración de esta investigación se constituyo en cinco fases, una la aplicación de las pruebas psicológicas, otra para la extracción y procesamiento de las muestras sanguíneas y para el análisis de los datos obtenidos.

3.10.1 Fase 0: Reclutamiento.

El personal encargado de la investigación, realizo la presentación del proyecto ante los padres de familia y/o tutores de los niños, se explico la finalidad del estudio, y en qué consistía; posteriormente los padres firmaron un consentimiento informado, en el que permitían la participación de sus hijos en el estudio.

3.10.2 Fase 1: Evaluación Clínica.

Esta fase se efectuó solo en los niños con PC, se llevo a cabo una evaluación neurológica a cargo de la neuropediatra Sofía Torres Merino, para obtener la historia clínica, determinar el tipo de parálisis cerebral y la causa de este trastorno; además permitió conocer si cumplían los criterios de inclusión para la investigación. Para los niños del grupo control, se establecieron citas con los padres para la elaboración de la historia clínica de los niños, y posteriormente integrarlos al estudio si cumplían con los criterios de inclusión.

3.10.3 Fase 2: Evaluación Neuropsicológica.

En esta fase inicio la aplicación de las pruebas psicométricas ENI, WISC-IV y CALV-T2, aunque la aplicación en el caso de los niños con PC dependía de las horas libres de consultas, y la capacidad de los niños para responderlas; mientras que los niños del grupo control dependió de la asistencia de los niños, los permisos de profesores. La aplicación de la batería de pruebas, estuvo a cargo de un grupo de psicólogas (yo era una de ellas). Al concluir la aplicación de las pruebas se agradeció su participación, y en caso de que lo requirieran se entregaba el resultado de las pruebas.

3.10.4 Fase 3: Genómica.

Se tomo una muestra de sangre por niño, de ambos grupos, para la extracción y purificación de los ácidos nucleicos a partir de las muestras de sangre donadas por los sujetos, se amplificaron los promotores de los genes de IL-1 beta e iNOSA para su posterior genotipificación por medio de RFLP y secuenciación automatizada. Esta fase, estuvo a cargo de un grupo de médicos especialistas en el área genómica, encabezado por el Dr. Juan Antonio Barrios, quienes asistieron a cada una de las instituciones a las que asistían los niños, las muestras de sangre fueron trasladadas y analizadas al Hospital 1º de Octubre.

3.10.5 Fase 4: Análisis de resultados.

Los datos obtenidos en la fase clínica y genómica, fueron analizados por la Neuropediatra Sofía Torres Merino y el Dr. Juan Antonio Barrios, respectivamente. Se elaboro un análisis descriptivo con los datos obtenidos en las pruebas

neuropsicológicas, particularmente los datos de las subpruebas que evalúan el lenguaje, fueron introducidos a una base de datos, para ser analizados mediante el programa de análisis estadístico SPSS 11.5 (*Statistical Package for the Social Sciences*); se calcularon medias, medianas y desviaciones estándar de los datos cuantitativos, mientras que con los datos cualitativos se obtuvieron frecuencias y/o porcentajes, se empleó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis para calcular si existían diferencias significativas entre los grupos. Finalmente, se correlacionaron los datos de las subpruebas que evalúan en particular, la función nominativa del lenguaje con los datos obtenidos en las pruebas genéticas; los resultados obtenidos se presentan en el siguiente capítulo.

CAPITULO 4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

La muestra total estuvo conformada por 105 participantes, 40 niñas y 65 niños; divididos en grupo control y grupo experimental (niños con Parálisis Cerebral). La tabla 3 muestra las características de la población estudiada; en ambos grupos experimentales, el sexo masculino tuvo mayor presencia.

Tabla 3. Distribución y porcentaje de la población.

<i>Grupo Experimental</i>	<i>Niñas</i>	<i>Niños</i>	<i>Total</i>
Control	26 (46)	31 (54)	57
Experimental	14 (29)	34 (71)	48
Total	40 (38)	65 (62)	105

El rango de edad en la muestra oscilaba entre los 6 y 16 años, con una media de 10 ± 3 años (Tab.4). La edad media para el grupo control fue de 10 ± 2 años; mientras que en el grupo con Parálisis Cerebral (PC) fue de 11 ± 3 años.

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de edad, por grupo experimental.

<i>Edad</i>	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo con PC</i>	<i>Total</i>
6	6 (86)	1 (14)	7
7	7 (64)	4 (36)	11
8	6 (67)	3 (33)	9
9	5 (63)	3 (37)	8
10	9 (60)	6 (40)	15
11	9 (50)	9 (50)	18
12	12 (67)	6 (33)	18
13	2 (33)	4 (67)	6
14	0 (0)	3 (100)	3
15	1 (14)	6 (86)	7
16	0 (0)	3 (100)	3

A continuación, se describen las variables intervinientes más relevantes para el estudio, obtenidas de la historia clínica de cada participante. El número de gesta en el grupo control fluctuó entre 1 y 4 niños por familia, con una mediana de 2, en el grupo con PC, osciló entre 1 y 6 niños por familia, con una mediana de 1 (Tab.5). El embarazo de todos los participantes fue deseado por las madres; para el grupo

control la mediana del Apgar fue de 9, mientras que para el grupo experimental fue de 5.5.

Tabla 5. Frecuencia de las variables intervinientes por grupo experimental.

<i>Variables</i>	<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>Desv.Estand.</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>.p*</i>
Número de gesta	Control	56	2	0.92	1	4	0.98
	PC	47	1	1.44	1	6	
Embarazo deseado	Control	56	1	0.22	0	1	0.11
	PC	48	1	0.35	0	1	
Apgar	Control	43	9	0.59	7	10	0.00
	PC	20	5.5	2.33	2	10	

*Se utilizo la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza en cada grupo.

Al desglosar la valoración del Apgar, los niños con parálisis cerebral mostraron al nacer puntajes bajos, el cual se incremento solo 3 puntos transcurridos 10 minutos después del nacimiento, mientras que el grupo control presento valores más elevados al nacer, los cuales se incrementaron 2 puntos transcurrido el mismo tiempo (Fig.3).

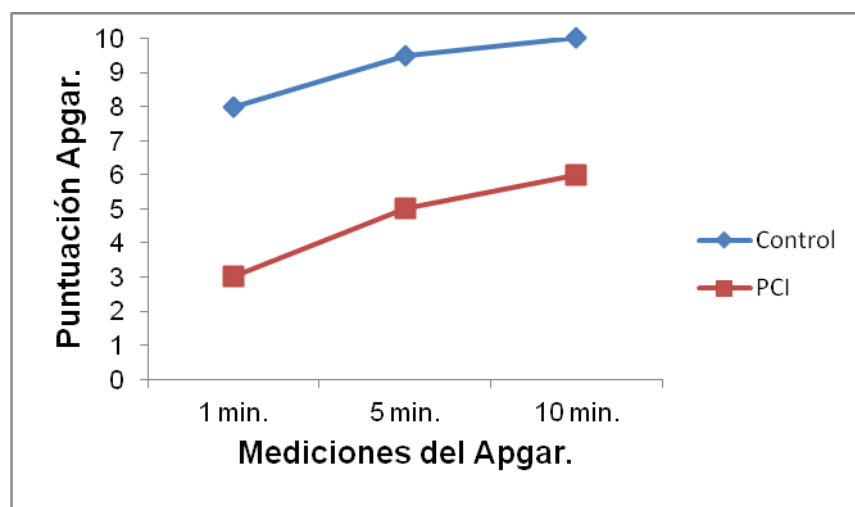


Figura 3. Puntuación obtenida por grupo en la prueba de Apgar.

En la tabla 6 se muestran las variables intervinientes más representativas para el estudio, en el tipo de parto dómino la cesaría, encontrándose el mayor número de casos en el grupo control; para sufrimiento fetal el mayor número de casos se concentro en el grupo con PC, finalmente, poco más de la mitad de las madres de

los participantes argumentaron no tener ninguna tipo de padecimiento durante el embarazo.

Tabla 6. Frecuencia de las variables intervinientes por grupo experimental.

<i>Variables</i>		<i>Grupo control</i>	<i>Grupo con PC</i>	<i>Total</i>	<i>.p*</i>
Tipo de parto	Natural	23	26	49	0.15
	Cesárea	33	21	54	
Sufrimiento fetal	Sin sufrimiento fetal	47	14	61	0.00
	Con sufrimiento fetal	8	29	37	
Ingesta de alcohol o drogas durante el embarazo	Sin ingesta	53	47	100	0.39
	Con Ingesta	3	1	4	
Padecimientos de la madre	Sin padecimientos	38	25	63	0.52
	Amenaza de aborto	7	7	14	
	Infección en vías urinarias	1	2	3	
	Edema	2	1	3	
	Hipertensión	2	1	3	
	Traumatismo	0	2	2	
	Hipotensión	0	2	2	

*Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza en cada grupo.

Evaluación Neurológica.

En esta evaluación se observó que la mayoría los pacientes con PC fueron diagnosticados con cuadriparesia de tipo espástica y flácida mixta (Tab.7); seguida de la hemiparesia de tipo espástica derecha, y la diparesia de tipo espástica.

Tabla 7: Clasificación de los problemas motores en los niños con PC.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Global (%)</i>	<i>Tipo</i>	<i>Individual (%)</i>
Cuadriparesia	81	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	Espástica	66
		Mixta	34
Hemiparesia	9	Doble espástica	20
		Espástica derecha	60
		Espástica Izquierda	20
Otros		5%	

Las tomografías computarizadas de los niños con parálisis cerebral, mostraron una atrofia cortical profunda con aumento del volumen ventricular (Fig.4), en especial los ventrículos laterales y sobre todo el cuarto ventrículo, acompañado de una desorganización anatómica entre la sustancia gris y la sustancia blanca.



Figura 4: Tomografía axial: A) Paciente neurológico y estructuralmente normal, B) Paciente con PCI secundaria a hipoxia/isquemia leve, C) Paciente con PCI secundaria a hipoxia/isquemia grave.

El análisis funcional del sistema nervioso central se realizó a través una electroencefalografía, mostrando complejos de puntas-onda y polipuntas, principalmente en las derivadas temporales en más del 80% de los pacientes con parálisis cerebral (Fig.5), mientras que los pacientes controles no mostraron alteraciones electrofisiológicas.

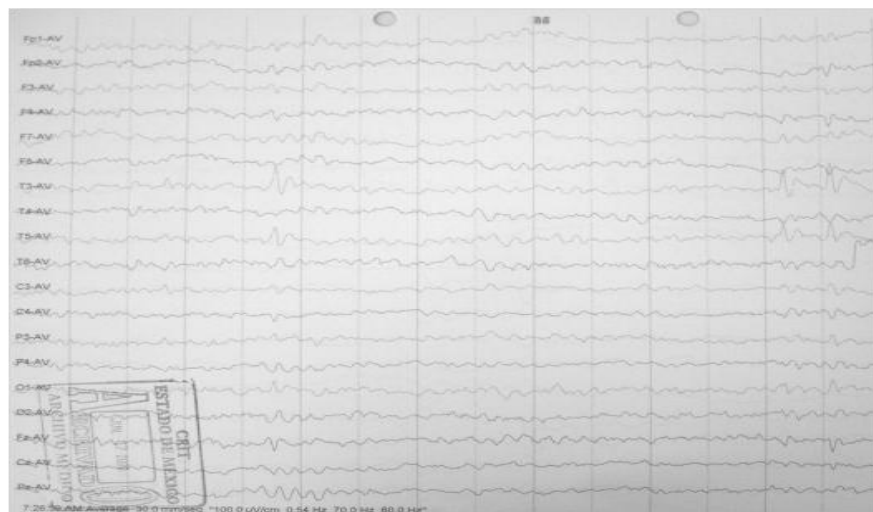


Figura 5: Electroencefalograma característico de un paciente con parálisis cerebral.

Evaluación Genómica.

El gen de la IL-1 β presenta dos sitios polimórficos que incrementan su transcripción, y se encuentran en las posiciones -31 y -511 del promotor (Fig. 6); se identificaron por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) a partir de ADN genómico, extraído de leucocitos periféricos, ambos Polimorfismos de nucleótido simple (SNP's) presentan los alelos: CT, CC y TT.

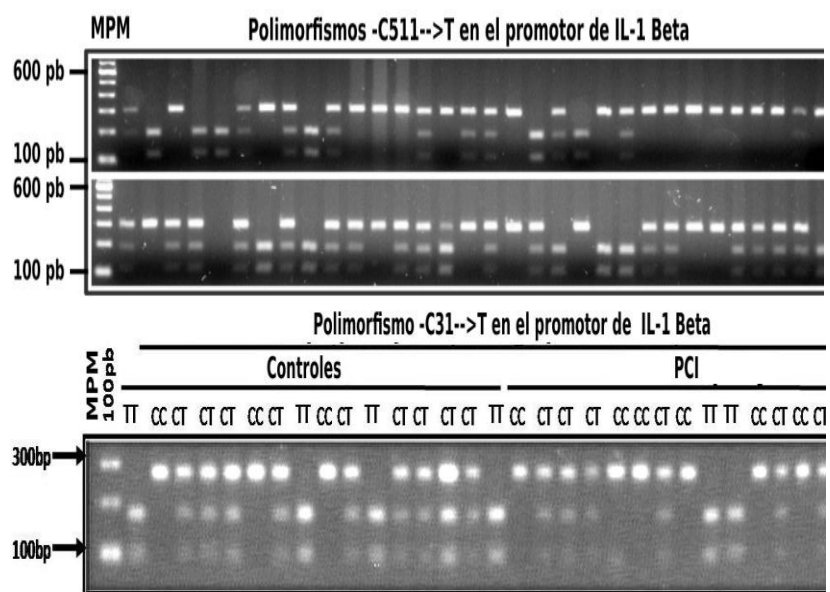


Figura 6: Análisis de restricción de los polimorfismos -511 y -31 del promotor del gen de IL- β .

Para el polimorfismo de nucleótido simple (SNP) -31, el mayor número de frecuencia se presentó en el alelo CT, seguido por el alelo CC y TT; teniendo dominancia en el grupo control (Tab.8).

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje de la presencia y ausencia de alelos en el haplotipo IL1 β -31T>C.

<i>IL1β-31T>C</i>	<i>Grupo control</i>	<i>Grupo con PCI</i>	<i>Total</i>
CC	22 (52)	20 (48)	42
Sin CC	35 (56)	28 (44)	63
CT	25 (51)	24 (49)	49
Sin CT	32 (57)	24 (43)	56
TT	10 (71)	4 (29)	14
Sin TT	47 (52)	44 (48)	91

Mientras que en el SNP -511 (Tab.9), el alelo TT tuvo mayor concentración de casos, seguido por el alelo CT y CC, con dominancia del primer alelo en el grupo control.

Tabla 9. Frecuencia y porcentaje de la presencia y ausencia de alelos en el haplotipo IL1 β -511C>T.

<i>IL1β-511 C>T</i>	<i>Grupo control</i>	<i>Grupo con PCI</i>	<i>Total</i>
CC	10 (71)	4 (29)	14
Sin CC	47 (52)	44 (48)	91
CT	19 (47)	21 (53)	40
Sin CT	38 (58)	27 (42)	65
TT	28 (55)	23 (45)	51
Sin TT	29 (54)	25 (46)	54

En el gen que codifica para la enzima iNOSA, se estudio el polimorfismo en tándem CCTTT (microsatélite) ubicado en la posición -2600 del promotor, se amplificó por medio de PCR de punto final, y se analizó mediante electroforesis en gel de agarosa (Fig.7), los alelos recuperados fueron purificados y reamplificados mediante PCR de secuenciación, los productos se sometieron a secuenciación automatizada en gel, obteniéndose los electroferogramas y las secuencias correspondientes (Fig.8).

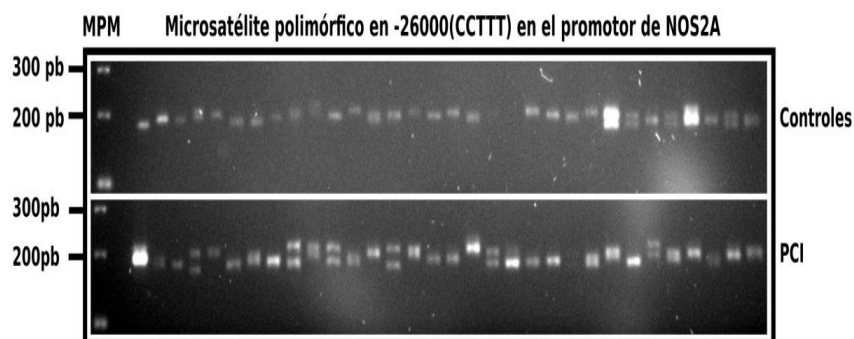


Figura 7: Microsatélite polimórfico de la región -2600 del gen de iNOS2A, se muestran los alelos que forman el polirepetido CCTTT.

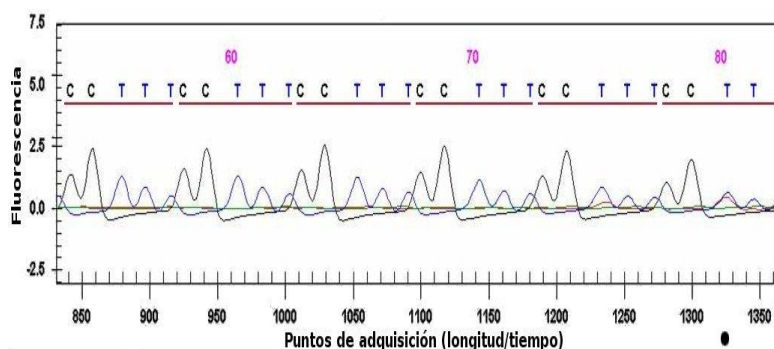


Figura 8: Electroferograma y secuencia de una región de 30 pb del promotor del gen de iNOS2A. Secuencia del microsatélite CCTTT, y su disposición dentro de la región promotora.

En el análisis del alelo 1 del gen de iNOSA, las polirepeticiones encontradas van de 5 hasta 17 (Tab.10); las polirepeticiones identificadas con menor frecuencia (n=1) fueron la de 5, 7 y 17; la de mayor frecuencia fue de 14 repeticiones, con predominancia en el grupo control.

Tabla 10. Frecuencia y porcentaje de los polirepetidos en el alelo 1 de iNOS por grupo experimental.

<i>iNOS alelo 1</i>	<i>Grupo control</i>	<i>Grupo con PCI</i>	<i>Total</i>
5	0 (0)	1 (100)	1
6	2 (67)	1 (33)	3
7	1 (100)	0 (0)	1
8	3 (60)	2 (40)	5
9	4 (50)	4 (50)	8
10	6 (50)	6 (50)	12
11	5 (56)	4 (44)	9
12	8 (50)	8 (50)	16
13	8 (53)	7 (47)	15
14	10 (56)	8 (44)	18
15	4 (44)	5 (56)	9
16	5 (71)	2 (29)	7
17	1 (100)	0 (0)	1

Mientras tanto, en el alelo 2 del gen de iNOS2A se encontró que las polirepeticiones iban de 6 hasta 17 (Tab.11); las de menor frecuencia (n=1) fueron la 6, 7 y 17; al igual que en el primer alelo, la polirepetición con mayor frecuencia fue la de 14, con dominancia en el grupo con PC.

Tabla 11. Frecuencia y porcentaje de los polirepetidos en el alelo 2 de iNOS por grupo experimental.

<i>iNOS alelo 2</i>	<i>Grupo control</i>	<i>Grupo con PCI</i>	<i>Total</i>
6	1 (100)	0 (0)	1
7	1 (100)	0 (0)	1
8	3 (75)	1 (25)	4
9	3 (60)	2 (40)	5
10	8 (57)	6 (43)	14
11	11 (69)	5 (31)	16
12	12 (67)	6 (33)	18
13	3 (33)	6 (67)	9
14	7 (30)	16 (70)	23
15	5 (56)	4 (44)	9
16	2 (50)	2 (50)	4
17	1 (100)	0 (0)	1

Finalmente, en la tabla 12 se presenta los datos obtenidos en las cuatro condiciones genéticas. Estas condiciones se formaron al asociar los dos alelos del de iNOS2A, con los dos sitios polimórficos de la IL-1 β ; la mayor concentración de casos para el grupo control, se dio en la segunda condición biológica, mientras que en el grupo con PC se dio en la condición cuatro, formada por el alelo 2 de iNOS y el polimorfismo -511 de IL.

Tabla 12. Frecuencia y porcentaje de las condiciones genéticas por grupo experimental.

<i>Condición</i>	<i>Grupo control</i>	<i>Grupo PCI</i>	<i>.p*</i>
iNOS alelo 1- IL1 β -31T>C	2 (3.51)	0 (0)	0.19
iNOS alelo 1- IL1 β -511C>T	6 (10.53)	6 (12.50)	0.75
iNOS alelo 2- IL1 β -31T>C	1 (1.75)	1 (2.08)	0.90
iNOS alelo 2- IL1 β -511C>T	5 (8.77)	10 (20.83)	0.07

*Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza en cada grupo.

Evaluación Neuropsicológica.

El análisis estadístico tuvo un 95% de confiabilidad para ambos grupos experimentales. Las calificaciones obtenidas de los subtes que evalúan lenguaje en la prueba *ENI*, y el Índice de Comprensión Verbal del *WISC-IV*, permiten obtener el puntaje bruto y la posibilidad de transformarlo a puntuaciones escalares, permitiendo ubicar al evaluado dentro de una tabla normativa de puntuaciones de la población mexicana, y generalizar sus resultados.

WISC-IV.

Los datos obtenidos en esta prueba, mostraron en general un bajo desempeño para los niños del grupo con PC (Fig.9); aunque las subpruebas de Diseño con cubos, Palabras en contexto, y Sucesión de números y letras, se encuentran parcialmente conservadas, mientras que en las subpruebas de Semejanzas, Claves, Matrices y Búsqueda de símbolos hubo una diferencia significativa entre ambos grupos.

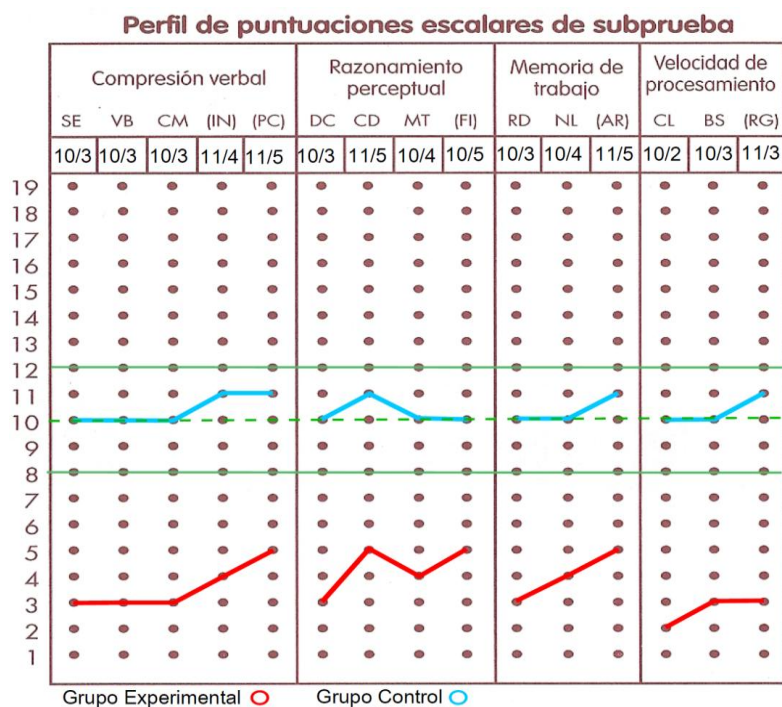


Figura 9: Comparativo del puntaje escalar del WISC-IV, por grupo experimental.

Al calcular el coeficiente intelectual (CI), el grupo control mostró puntajes superiores a los del grupo con PC, alcanzaron una mediana de 100 ± 16 puntos (IC 48-128); en el segundo grupo solo fue posible obtener el CI de 17 niños, debido a las dificultades que tuvieron para completar la prueba (Fig.10), obteniendo una mediana de 52 ± 17 puntos (IC 31-92).

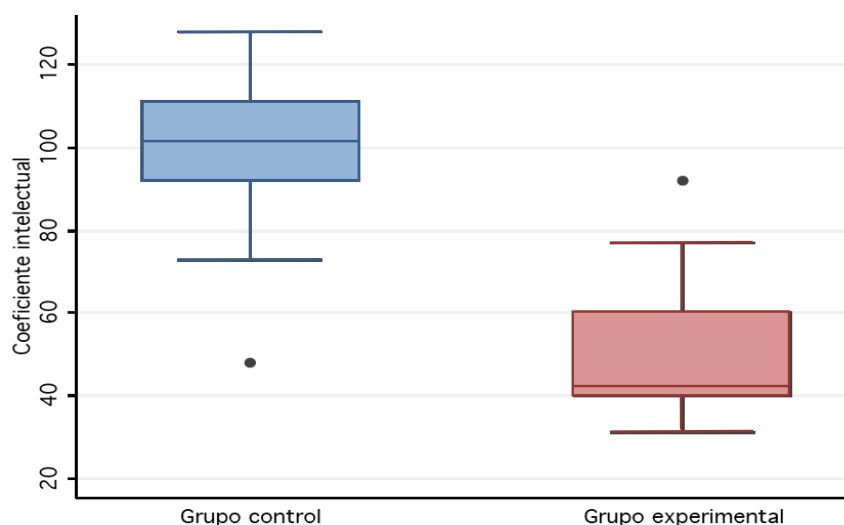


Figura 10: Comparativo del coeficiente intelectual, obtenido por el grupo control y el grupo con PC (grupo experimental).

Al clasificar cualitativamente el puntaje obtenido para CI, se identificaron seis niveles (Tab.13), donde la mayoría de los casos del grupo control se ubicaron en nivel “promedio”, mientras que en el grupo con PC la mayor concentración se dio en el nivel “muy bajo”.

Tabla 13. Frecuencia y porcentaje del CI para cada grupo experimental.

<i>Interpretación Cualitativa</i>	<i>Grupo control</i>	<i>Grupo con PC</i>	<i>Total</i>
Promedio	29 (97)	1 (3)	30
Promedio bajo	6 (100)	0 (0)	6
Límite	6 (75)	2 (25)	8
Muy bajo	1 (7)	14 (93)	15
Promedio alto	8 (100)	0 (0)	8
Superior	6 (100)	0 (0)	6

En los subtes que conforman el índice de comprensión verbal (Tab.14) se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, encontrándose las puntuaciones más bajas en el grupo con PC.

Tabla 14. Puntuaciones brutas y escalares, obtenidas en las subpruebas del índice de comprensión verbal por grupo experimental.

<i>Variables</i>	<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>Desv.Estand.</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>.p*</i>
Semejanzas Puntaje Bruto	Control	54	19	8.59	0	32	0
	PCI	18	1	9.87	0	29	
Semejanzas Puntaje Escalar	Control	54	10	3.95	1	18	0
	PCI	19	2	4.27	1	14	
Vocabulario Puntaje Bruto	Control	54	29	10.08	11	54	0
	PCI	18	14.5	11.68	0	36	
Vocabulario Puntaje Escalar	Control	54	10	3.39	4	18	0
	PCI	18	3.5	3.23	1	10	
Comprensión Puntaje Bruto	Control	54	18.5	6.54	4	30	0
	PCI	18	7.5	9.65	0	28	
Comprensión Puntaje Escalar	Control	54	9	2.81	2	19	0
	PCI	18	2.5	4.1	1	13	
Información Puntaje Bruto	Control	54	18	5.23	7	26	0
	PCI	18	9	5.92	0	23	
Información Puntaje Escalar	Control	54	11	3.02	4	18	0
	PCI	18	5.5	4.11	1	17	
Palabras en contexto Puntaje Bruto	Control	54	16	5.26	3	22	0
	PCI	18	6	7.21	0	24	
Palabras en contexto Puntaje Escalar	Control	54	11	4.02	3	19	0
	PCI	18	5	5.2	1	19	

*Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza en cada grupo.

ENI.

El desempeño general de ambos grupos en la Evaluación Neuropsicológica Infantil, en el área de lenguaje, (Tab.15) es muy similar y estadísticamente significativa la diferencia de puntajes existente entre ellos, solamente los subtes de Oraciones y Coherencia narrativa puntaje escalar, resultaron ser no significativas para ambos grupos ($p=0.13$, 0.12 y 0.06 respectivamente).

Tabla 15. Puntuación de los subtest de Lenguaje en la prueba ENI, por grupo experimental.

Subpruebas	Grupo	N	Mediana	Desv.Estand.	Min.	Max.	.p*
Silabas	Control	55	8	1.11	1	8	0.00
Puntaje Bruto	PCI	18	3.5	2.98	0	8	
Silabas	Control	54	11	1.59	4	12	0.00
Puntaje Escalar	PCI	11	9	5.5	0	11	
Palabras	Control	55	8	1.11	0	8	0.00
Puntaje Bruto	PCI	18	5.5	2.51	0	8	
Palabras	Control	54	11	1.43	7	12	0.00
Puntaje Escalar	PCI	12	7	4.64	0	11	
No Palabras	Control	54	8	0.52	6	8	0.00
Puntaje Bruto	PCI	17	5	2.67	0	8	
No Palabras	Control	53	12	1.68	7	20	0.00
Puntaje Escalar	PCI	13	5	4.97	0	12	
Oraciones	Control	54	5	1.4	3	8	0.02
Puntaje Bruto	PCI	15	3	2.64	0	7	
Oraciones	Control	54	11	3.06	2	15	0.13
Puntaje Escalar	PCI	11	10	5.05	0	14	
Denominación de Imágenes	Control	55	13	2.22	7	15	0.00
Puntaje Bruto	PCI	17	9	4.21	3	15	
Denominación de Imágenes	Control	55	14	3.09	5	19	0.00
Puntaje Escalar	PCI	15	9	5.03	0	14	
Coherencia Narrativa	Control	54	5	1.96	0	7	0.01
Puntaje Bruto	PCI	14	2	2.86	0	7	
Coherencia Narrativa	Control	54	13	3.34	0	17	0.06
Puntaje Escalar	PCI	9	10	4.66	0	15	
Longitud de la Expresión	Control	54	107	52.27	0	197	0.02
Puntaje Bruto	PCI	14	16.5	71.15	0	192	
Longitud de la Expresión	Control	54	9	2.18	4	13	0.01
Puntaje Escalar	PCI	11	6	3.38	0	12	
Designación de Imágenes	Control	56	15	0.22	14	15	0.00
Puntaje Bruto	PCI	22	14	3.92	1	15	
Designación de Imágenes	Control	56	10	0.91	8	14	0.03
Puntaje Escalar	PCI	18	10	4.54	0	16	
Seguimiento de Instrucciones	Control	56	10	1.07	6	10	0.00
Puntaje Bruto	PCI	22	7	2.93	2	10	
Seguimiento de Instrucciones	Control	56	12	2.21	0	13	0.00
Puntaje Escalar	PCI	16	5.5	5.03	0	13	
Comprensión del Discurso	Control	53	5	1.76	0	8	0.00
Puntaje Bruto	PCI	16	3	2.04	0	8	
Comprensión del Discurso	Control	53	11	3.43	4	18	0.00
Puntaje Escalar	PCI	15	5	3.91	0	15	

*Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de varianza en cada grupo.

Modelos de regresión lineal.

A partir de los datos obtenidos en la evaluación genómica se crearon nuevas variables (Tab.16), se relaciono los dos alelos de iNOS con los dos sitios polimórficos de la IL-1 β , encontrándose para el grupo con PC mayor concentración de casos en la condición iNOS2-IL1 β -511.

Tabla 16. Frecuencia de las condiciones genéticas.

Alelo	INOS1				INOS2			
	IL1 β 31TC		IL1 β 511CT		IL1 β 31TC		IL1 β 511CT	
	Control	PC	Control	PC	Control	PC	Control	PC
TT#14	55	48	51	42	56	47	52	38
14=TT	2	0	6	6	1	1	5	10

Las condiciones formadas se asociaron con las subpruebas neuropsicológicas que evalúan lenguaje (Tab.17); observándose una asociación negativa entre la IL-1 β en la posición -511 y 14 polirepeticiones del promotor de iNOS-A y las subpruebas de Oraciones, Seguimiento de instrucciones e Información.

Tabla 17. Regresión Lineal Simple.

Subpruebas	INOS1								INOS2									
	IL1 β 31TC_14TT				IL1 β 511CT_14TT				IL1 β 31TC_14TT				IL1 β 511CT_14TT					
	Puntaje Bruto		Puntaje Escalar		Puntaje Bruto		Puntaje Escalar		Puntaje Bruto		Puntaje Escalar		Puntaje Bruto		Puntaje Escalar			
	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P		
Sílabas	0.83	0.613	2.17	0.345	-1.03	0.207	-1.44	0.232	1.33	0.567	2.14	0.509	-1.05	0.224	-0.43	0.754		
Palabras	0.4	0.768	0.29	0.887	-0.37	0.576	-0.81	0.46	-0.11	0.954	-1.73	0.553	-0.12	0.863	0.5	0.689		
No Palabras	1.07	0.448	2.34	0.372	-0.71	0.308	-0.54	0.695	1.05	0.594	1.29	0.727	-0.79	0.28	1.03	0.51		
Oraciones	-0.97	0.476	-0.11	0.966	-0.78	0.271	-0.28	0.846	0.05	0.975	0.9	0.803	-1.63	0.02	-0.66	0.664		
Denominación de Imágenes	1.82	0.46	3.14	0.304	0.06	0.959	-0.12	0.934	1.29	0.71	2.59	0.547	0.17	0.895	1.57	0.355		
Coherencia Narrativa	-1.42	0.396	-1.27	0.632	-0.43	0.623	0.14	0.923	-2.41	0.304	-4.8	0.194	-1.14	0.193	-0.8	0.611		
Longitud de la Expresión	-42.3	0.32	0.53	0.772	-2.01	0.928	0.16	0.863	-	48.74	0.414	-1.5	0.566	-	13.49	0.546	0.1	0.919
Designación de Imágenes	0.78	0.643	0.95	0.605	0.42	0.599	-0.77	0.379	0.77	0.745	0.43	0.866	-3.38	0.647	-1.05	0.273		
Seguimiento de Instrucciones	0.42	0.791	1.95	0.48	-0.67	0.367	-1	0.467	1.42	0.522	2.94	0.449	-1.42	0.068	-0.58	0.705		
Comprensión del Discurso	-0.21	0.885	1.74	0.566	-0.17	0.812	0.15	0.918	2.32	0.267	5.77	0.173	-0.52	0.507	1.08	0.519		
Semejanzas	-1.11	0.879	3.1	0.371	-0.15	0.965	0.08	0.96	2.45	0.811	4.58	0.394	-3.96	0.273	-2.06	0.229		
Vocabulario	-9.31	0.277	-0.65	0.829	-0.06	0.988	0.53	0.721	-3.09	0.798	1.38	0.746	-4.88	0.251	-1.61	0.281		
Comprensión	-4.32	0.459	0.7	0.792	0.77	0.789	1.09	0.405	-0.21	0.98	2.21	0.553	-3.03	0.296	-1.19	0.365		
Información	-4.77	0.275	-1.24	0.68	-1.42	0.512	-1.19	0.426	-4.19	0.495	-1.73	0.683	-2.95	0.173	-2.46	0.098		
Palabras en contexto	-0.12	0.978	2.57	0.46	-0.07	0.972	0.63	0.714	5.45	0.393	7.09	0.144	-1.85	0.411	-1.5	0.36		

Entonces, los niños que presenten la condición genética IL-1 β 511CT_14TT tendrán una disminución en la puntuación que pudiesen obtener en estas tres subpruebas; Oraciones disminuye -1.63 puntos ($p=0.02$), Seguimiento de instrucciones -1.42 puntos ($p=0.06$), e Información con -2.46 ($p=0.09$).

Los modelos de regresión lineal fueron ajustados con otras variables que pudiesen influir en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas (Tab.18). Estas variables son sexo, sufrimiento fetal, ingesta de alcohol-drogas y padecimientos de la madre; en el caso de las niñas solo se encontró asociación negativa entre la subprueba de seguimiento de instrucciones y sufrimiento fetal ($p=0.047$); en el caso de los niños, la subprueba de oraciones mostró que solo por presentar la condición genética ya mencionada los niños pierden -3.66 puntos en su ejecución; para seguimiento de instrucciones, su ejecución se ve afectada por la condición genética, sufrimiento fetal y alcohol-drogas, finalmente, la subprueba de información se vio afectada solo por los padecimientos de la madre, con una disminución de -0.38 puntos

Tabla 18. Regresión Lineal Múltiple.

Variables	Oraciones		Seguimiento de Instrucciones				Información					
	niñas		niños		niñas		niños		niñas		niños	
	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P
INOS2_IL1B511CT_14TT	-1.2	0.323	<u>-3.66</u>	<u>0.002</u>	-0.51	0.623	<u>-4.03</u>	<u>0.001</u>	-2.32	0.267	-4.27	0.118
Sufrimiento fetal	0.96	0.441	-0.77	0.229	<u>-1.74</u>	<u>0.047</u>	<u>-1.47</u>	<u>0.021</u>	-1.93	0.281	-1.57	0.311
Alcohol - Drogas	-0.12	0.931	3.02	0.149	0.73	0.604	<u>4.48</u>	<u>0.041</u>	-0.15	0.954	1.01	0.845
Padecimientos de la madre	-0.03	0.709	-0.13	0.18	0.04	0.629	-0.06	0.54	-0.21	0.247	<u>-0.38</u>	<u>0.051</u>

CAPITULO 5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron que al darse la condición genética del haplotipo -C511→T en el promotor de la Interleucina, combinado al microsatélite CCTTT, específicamente en 14 polirepeticiones en el promotor de iNOS-A, ante un evento hipóxico-isquémico, aumenta la probabilidad de que el niño que la presente, desarrolle Parálisis Cerebral (PCI); además de encontrarse una asociación entre esta condición genética y alteraciones en el desarrollo neuropsicológico del lenguaje de niños con PCI.

Estudios realizados en niños diagnosticados con PC, han demostrado que poseen concentraciones altas de interleucinas como la 1β , y otras quimiocinas (Nelson, Dambrosia, Grether, & Phillips, 1998); Foster-Barber, Dickens & Ferriero (2001), realizaron un estudio clínico en recién nacidos a término y en modelos de animales con lesión cerebral por asfixia perinatal, encontrando un aumento de la IL-1, IL-6 y TNF-alfa en los niños con PC, en comparación con los niños de desarrollo neuromotor normal. Por lo demás, Warpeha, et al.(1999), describe que en pacientes con retinopatía diabética, el microsatélite CCTTT del promotor de iNOS-A incrementa su actividad solo en pacientes que presentaron el polirepetido 14, concluyendo que este pentanucleótido funciona como potenciador de iNOS.

Frecuentemente los niños con PCI secundaria a hipoxia-isquemia presentan dificultades de aprendizaje, y desarrollan secuelas cognitivas que varían entre lo normal y una afección profunda. Harris (1989) menciona que los niños con PC de su estudio, obtenían puntuaciones significativamente inferiores en comparación con los niños no afectados, fenómeno que se repitió en los niños con PC de este estudio, mostrando un desarrollo neuropsicológico bajo, que se reflejó en su coeficiente intelectual.

Las personas con PC pueden desarrollar una capacidad intelectual general normal y también presentar niveles de retraso mental leves (CI entre 50 y 75); moderados (entre 35 y 55); severos (entre 20 y 40); o profundos (inferior a 25), con las características que son inherentes a cada uno de ellos; en la medida en

que la lesión limite las funciones motoras, sensoriales y del lenguaje, la persona afectada va a sufrir una serie de condiciones que van a determinar alteraciones en la organización perceptiva, en la atención y en la memoria (Ruiz & Arteaga, 2002).

Las alteraciones de lenguaje constituyen una de las características más peculiares en la PCI, que en su mayoría se encuentran estrechamente relacionadas con la alteración neuromotriz del sujeto, comprometiendo su vertiente comprensiva como expresiva. El lenguaje comprensivo tiene como consecuencia la reducción del vocabulario a contextos limitados, con dificultades para adquirir y manejar conceptos básicos; dificultando la comprensión de enunciados cuando su sintaxis es compleja (oraciones subordinadas, dobles negaciones, etc.) (Ruiz & Arteaga, 2002); mientras que en el lenguaje expresivo se afecta por las mismas condicionantes del habla (afectación de la musculatura respiratoria, fonatoria y articuladora), la capacidad del individuo para expresarse oralmente se encuentra limitada o totalmente inhibida, y como consecuencia se producirán estancamientos en los primeros estadios del desarrollo sintáctico, se reducirán las estructuras de las frases y se producirá desestructuración en la organización semántica, que tenderá a ser concreta y pobre.

Las pruebas neuropsicológicas que evalúan lenguaje, mostraron que al darse la condición biológica de IL-1 β en la posición -511 y 14 polirepeticiones del promotor de iNOS-A, solo los niños del grupo con PC tienen comprometidos ambos componentes del lenguaje (comprensivo y expresivo), es decir, su capacidad para adquirir, conservar y recuperar conocimiento objetivo general es muy limitada en comparación con los niños normales.

Los estudios demuestran que del 16 al 23% de los niños con PC hemipléjica sufren retrasos notables del lenguaje expresivo, mientras que la comprensión verbal estaría afectada en el 10% de los casos (Narbona & Chevrie-Muller, 2001); la PC es un factor decisivo en el desarrollo normal de lenguaje en estos niños, poco más del 60% de los casos presentara una gran diversidad de características en los problemas de lenguaje (Harris, 1989; Puyuelo Sanclemente, 1982).

Hablando concretamente de la función nominativa del lenguaje, se encontró una asociación significativa con la condición biológica mencionada, donde los niños resultaron mayormente afectados, esto en comparación con las niñas. En condiciones normales, la función nominativa se desarrolla entre los 6 y 30 meses de edad, sin embargo, la edad de los niños con PC de este estudio, oscila en 11 ± 3 años, notándose un retraso de 8 años, aproximadamente, en el desarrollo de esta función.

El proceso de la nominación consiste en crear una representación visual del objeto, para formar la representación semántica del objeto, que se traduce por el lexicón en una etiqueta fonémica (nombre) (Marr, 1980); en este sentido, la parte afectada del proceso en los niños con PC es la formación de la representación semántica, por lo que tienen dificultad para almacenar las propiedades y atributos del objeto, y por ende no pueden acceder a esta representación semántica cuando el niño observa al objeto. Rapin & Allen (1983), realizaron un estudio en grupos etéreos (grupos divididos por edad) de niños mexicanos sanos y afásicos, evaluados con la prueba de *Denominación de Boston*, observándose que los niños tenían dificultad para evocar la representación semántica, intentando resolverlo mediante pausas o sustituyendo palabras, además compararon a la muestra por género, encontrando una mínima la diferencia en el puntaje obtenido, y el tiempo de respuesta; aunque, las respuestas estuvieron en función de la edad de los niños, los años de escolaridad y el rol sociocultural.

Esta situación se agrava aun más en los niños con PC al presentarse otros factores de riesgo como el consumo de alcohol-drogas por parte de la madre, y sufrimiento fetal, aunque en esta última también se observo una asociación negativa con las niñas del mismo grupo. En este sentido, Zayas, Cabrera, & Simón (2006), mencionan que los estudios realizados a niños con madres adictas a alguna tipo de droga o alcohol durante el embarazo, tienen mayor susceptibilidad al sufrimiento fetal, presentan valores bajos de Apgar, peso, talla, y perímetro craneal; horas después, desarrollan un cuadro parecido al síndrome de abstinencia neonatal, trastornos generales del SNC, respiratorio y digestivo; y con

el paso de los años los niños se ven afectados en su desarrollo físico-motor, cognitivo, lenguaje y en el comportamiento; cabe resaltar que estos niños poseen un lenguaje expresivo y receptivo muy pobre.

CONCLUSIONES

Finalmente, cabe mencionar que la Parálisis Cerebral secundaria a Hipoxia-isquemia perinatal es la causa más frecuente de discapacidad motora en la edad pediátrica y el principal motivo de discapacidad física grave; dentro de los trastornos asociados a la PC se encuentran los del lenguaje, manifestándose principalmente alteraciones del lenguaje comprensivo y expresivo.

Debido a que los trastornos asociados a la parálisis cerebral son variados, la importancia de este tipo de estudios radica en que ofrece diversas formas para abordar dicha problemática; en primer lugar, muestra que es indispensable mantener una comunicación efectiva con todo el equipo interdisciplinario que se especializa en el estudio de la misma, con la finalidad de proponer estrategias y técnicas terapéuticas de intervención y prevención en la práctica clínica que ofrece la psicología.

Hablando concretamente de las deficiencias que se presentan en el desarrollo del lenguaje en los niños con PC, se ofrece una intervención con fundamentos teóricos sobre el neurodesarrollo del niño, no solo desde el aspecto biológico, también del psicológico y social. La evaluación de los niños de esta muestra, permiten tener en cuenta los logros o dificultades que se puedan presentar en el proceso de rehabilitación, para replantear constantemente las técnicas y métodos que se utilizan en aras de brindar la mejor y mayor calidad terapéutica; además de minorar la carga emocional de los familiares, sin dejar de lado la reducción de costo y tiempo de los programas de rehabilitación.

BIBLIOGRAFIA

- Afifi, K. A., & Bergman, A. R. (1999). *Neuroanatomía Funcional*. México: Mc Graw Hill.
- Alemán, I., Alex, R., Ramírez, M., Hung, A., & Ramírez, C. (2008). Expresión de las óxido nítrico sintasas constitutiva endotelial e inducible en pacientes venezolanas con preeclampsia. *Invest Clin* 49(3), 321-330.
- Auron, P. E., Webb, A. C., Rosenwasser, L. J., Mucci, S. F., Rich, A., Wolff, S. M., et al. (1984). Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81(24), 7907-7911.
- Benavides, T. M. C., & Pinzón, T. A. (2008). Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 36(1).
- Bishop, D. V. M., Brown, B. B., & Robson, J. (1990). The relationship between phoneme discrimination speech production, and language comprehension in cerebralpalsied individuals. *Journal of Speech and Hearing Research*, 33, 210-219.
- Blackwood, E. M., & Kadonaga, J. T. (1998). Going the distance: a current view of enhancer action. *Science*, 281(5373), 60-63.
- Carbonell, E. (2010). Desarrollo de la función nominativa en el lenguaje pasivo. *Revista Literaria* 7, 132-133.
- Castaño, J. (2003). Bases neurobiológicas del lenguaje y sus alteraciones. *Neurología*, 36 (8), 781-785.
- Chopp, M., Zhang, R. L., Chen, H., Li, Y., Jiang, N., & Rusche, J. R. (1994). Postischemic administration of an anti-Mac-1 antibody reduces ischemic cell. *Stroke*, 25(4), 869-875.
- Christensen, A. (1987). Lenguaje receptivo, lenguaje expresivo *El diagnóstico neuropsicológico de Luria* (2da ed., pp. 82-109). Madrid: Visor
- Damasio, A. R., & Damasio, H. (1992). Brain and language. *Scientific American*, 267, 63-71.
- Dorman, C. (1987). Verbal, perceptual and intellectual factors associated with reading achievement in adolescents with cerebral palsy. *Perceptual and Motor Skills*, 64, 671-678.
- Ellis, A. W., & Young, A. W. (1992). *Neuropsicología Cognitiva Humana* (1a ed.). España: Masson.
- Foster-Barber, A., Dickens, B., & Ferriero, D. M. (2001). Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. *Dev Neurosci*, 23(3), 213-218.
- Gehrmann, J., Banati, R. B., Wiessner, C., Hossmann, K. A., & Kreutzberg, G. W. (1995). Reactive microglia in cerebral ischaemia: an early mediator of tissue damage? *Neuropathol Appl Neurobiol*, 21(4), 277-289.
- Gehrmann, J., Bonnekoh, P., Miyazawa, T., Oeschles, U., Dux, E., Hossmann, K. A., et al. (1992). The microglial reaction in the rat hippocampus following global ischemia. *Acta Neuropathol*, 84(6), 588-595.
- Hallenbeck, J. M. (1996). Significance of the inflammatory response in brain ischemia. *Acta Neurochir Suppl*, 66, 27-31.
- Harris, S. R. (1989). Early diagnosis of spastic diplegia, spastic hemiplegia, and quadriplegia. *Am J Dis Child*, 143(11), 1356-1360.
- Hevel, J. M., White, K. A., & Marletta, M. A. (1991). Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, 266(34), 22789-22791.
- Jódar, V. M., Barroso, R. J., Brun i, G. C., Dorado, M. M., García, J. A., Martín, P. P., et al. (2005). *Trastornos del lenguaje y memoria* (1^{ra} ed.). Barcelona: UOC.
- Laffita, A. B. (2005). Factores que influyen en el apgar bajo al nacer, en el hospital américa arias de la Habana, Cuba. *Rev Child Obstet Ginecol* 70(6), 359-363.
- Lecours, A. R., & Lhermitte, F. (1979). *L'aphasie*. Paris: Flammarion.
- León-Carrión, J. (1995). Neuropsicología del Lenguaje. *Manual de Neuropsicología Humana* (pp. 366-390). España: Siglo XXI.
- Levitt, S. (2000). *Tratamiento de la parálisis cerebral y del retraso motor* (3^{ra} ed.). Madrid: Médica Panamericana.
- Linnik, M. D., Zobrist, R. H., & Hatfield, M. D. (1993). Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia. *Stroke*, 24(12), 2002-2008.
- López-Gómez, L., Castro, P., Bernardo, A., Megías, A., & Blanco, D. (2000). Evaluación precoz en la hipoxia perinatal. Marcadores pronósticos. *Rev Neurol* 31(12), 1142-1146.

- López-Higes, R. (2003). La psicología del lenguaje y la actividad lingüística. In R. L.-H. Sanches (Ed.), *Psicología del lenguaje* (pp. 13-160). Madrid: Piramide.
- Luque, A., & Vila, I. (1996). Desarrollo del lenguaje. In J. Palacios, Marchesi, A., Col, C (Ed.), *Desarrollo psicologico y educacion. Psicología evolutiva* (pp. 173-189). España: Alianza.
- Luria, A. R. (1978). *Cerebro y lenguaje* (2^{da} ed.). Barcelona: Fontanella.
- Luria, A. R. (1979). *Mirando hacia atrás*. Madrid: Norma.
- Luria, A. R. (1986). *Las funciones corticales superiores del hombre*. Mexico: Fontamara.
- Marr, D. (1980). *Visual information processing: The structyre and creation of visual representations*. London.
- Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Ostrosky-Solís, F. (2007). *Evaluación Neuropsicológica Infantil: manual de aplicacion*. México: Manual moderno.
- Narbona, J., & Chevrie-Muller, C. (2001). *El lenguaje del niño: desarrollo normal, evaluación y trastornos*: Masson.
- Nelson, K. B., Dambrosia, J. M., Grether, J. K., & Phillips, T. M. (1998). Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol*, *44*(4), 665-675.
- OrganizaciónMundialdeSalud. (2005). Datos y cifras del Informe sobre la salud en el mundo 2005.
- Penela-Vélez de Guevara, M. T., Gil-López, S. B., Martín-Puerto, M. J., Romero-Escós, M. D., Herrera-Martín, M., & Urbón-Artero, A. (2006). Estudio descriptivo de la asfixia perinatal y sus secuelas. *Rev Neurol*, *43*(1), 3-6.
- Peña-Casanova, J. (2001). *Manual de logopedia* (3a ed.). España: Masson.
- Piaget, J. (1926). *The language and thought of the chil*. New York: Harcourt Bruce.
- Piaget, J. (1954). *Origins of intelligence*. New York: Basic Books.
- Praamstra, P., Levelt, W. J. M., Meyer, A. S., Salmelin, R., Kiesela, P., & Hari, R. (1996). An MEG study of picture naming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *99*, 335-336.
- Puyuelo, M., & Rondal, J. A. (2003). *Manual de desarrollo y alteraciones del lenguaje : aspectos evolutivos y patologia en el niño y el adulto*. Barcelona: Masson.
- Puyuelo Sanclemente, M. (1982). Logopedia y parálisis cerebral infantil. *Logop Fonoaud*, *2*(4), 211-220.
- Rapin, I., & Allen, D. A. (1983). Developmental language disorders: Nosologic considerations. *Neuropsychology of language, reading and spelling*. New York: Academic Press.
- Rapin, I., & Allen, D. A. (1983). Developmental language disorders: Nosologic considerations. *Neuropsychology of language, reading and spelling.*, New York: Academic Press.
- Ruan, J., Xie, Q. W., Hutchinson, N., Cho, H., Wolfe, G. C., & Nathan, C. (1996). Inducible nitric oxide synthase requires both the canonical calmodulin-binding. *J Biol Chem*, *271*(37), 22679-22686.
- Ruiz, B., A., & Arteaga, M., R. (2002). Parálisis cerebral y discapacidad intelectual. In C. ASPACE (Ed.).
- Sánchez, J., y Llorca, M. (2004). *Atención educativa al alumnado con Parálisis Cerebral*. Málaga: Albije.
- Santucci, M. (2003). *Evolución Psicosocial del niño con Parálisis Cerebral. Una mirada desde la experiencia y la investigación psicológica*. Argentina: Brujas.
- Shapiro, B. K., Palmer, F. B., Wachtel, R. C., & Capute, A. J. (1983). *Associated dysfunctions. In: Comprehensive management of cerebral palsy*. New York: Grune & Stratton.
- Stuehr, D. J., Fasehun, O. A., Kwon, N. S., Gross, S. S., Gonzalez, J. A., Levi, R., et al. (1991). Inhibition of macrophage and endothelial cell nitric oxide synthase by. *Faseb J*, *5*(1), 98-103.
- Tejerina, M. H. (2007). Asfixia neonatal *Soc Bol Ped* *46* (2), 145-150.
- Togashi, H., Mori, K., Itoh, Y., Matsumoto, M., Ueno, K., Ohashi, S., et al. (2001). Involvement of interleukin-1beta/nitric oxide pathway in the postschismic. *Neurosci Lett*, *313*(3), 133-136.
- Vygotsky, L. S. (1934). *Pensamiento y Lenguaje* (1^{ra} ed. Vol. II). Barcelona: Paidós.

-
- Warpeha, K. M., Xu, W., Liu, L., Charles, I. G., Patterson, C. C., Ah-Fat, F., et al. (1999). Genotyping and functional analysis of a polymorphic (CCTTT)(n) repeat of NOS2A in. *Faseb J*, 13, 1825-1832.
- Webb, A. C., Collins, K. L., Auron, P. E., Eddy, R. L., Nakai, H., Byers, M. G., et al. (1986). Interleukin-1 gene (IL1) assigned to long arm of human chromosome 2. *Lymphokine Res*, 5, 77-85.
- Wechsler, D. (2007). *Introducción Escala Wechsler de Inteligencia para Niños-IV: manual de aplicación*. México: Manual moderno.
- Zayas, R., Cabrera, U., & Simón, D. (2006). Drogas de abuso. Dela embriogénesis a la adolescencia. *Revista Cubana de Farmacia*