

Memoria declarativa y procedimental en adolescentes con antecedentes de asfixia perinatal

Cristiña Mañeru, Carme Junqué, Francesc Botet, Mercè Tallada*, Dolors Segarra y Ana Narberhaus
Universidad de Barcelona y * Hospital Materno-Infantil del Valle de Hebrón (Barcelona)

Los estudios neuropatológicos sobre asfixia perinatal han puesto de manifiesto una alta vulnerabilidad a las lesiones en el hipocampo y los ganglios basales. Esta afectación anatómica puede corresponderse a una alteración de la memoria declarativa y procedimental respectivamente. De acuerdo con esta hipótesis comparamos el rendimiento de diversas tareas de memoria en una muestra de 28 adolescentes con antecedentes de asfixia perinatal y 28 controles emparejados por edad, sexo y nivel sociocultural. Los resultados mostraron una alteración de la memoria declarativa verbal y visual en los sujetos con encefalopatía moderada, pero no en los leves. Sin embargo, no observamos diferencias significativas entre grupos en las tareas de aprendizaje procedimental. Los resultados sugieren una mayor vulnerabilidad del sistema hipocampal respecto al estriatal en la asfixia perinatal.

Declarative and procedural memory in adolescents with antecedents of perinatal asphyxia. Neuropathological studies of the cerebral consequences of perinatal asphyxia have shown the hippocampal and basal ganglia to be particularly vulnerable to injury. It has been suggested that neuroanatomical lesions of this kind may produce declarative and procedural memory deficits. To test this hypothesis we compared memory performance in 28 adolescents with antecedents of perinatal asphyxia and 28 controls matched for age, sex and sociocultural status. Results showed impairment in verbal and visual declarative memory in subjects with antecedents of moderate neonatal encephalopathy but not in subjects with mild encephalopathy. Procedural memory performance was similar in all groups. The results suggest that the hippocampal system is more vulnerable to perinatal asphyxia than the striatal system.

La evolución cognitiva de los neonatos con asfixia perinatal (AP) ha despertado el interés de los investigadores desde el siglo XIX (Little, 1861), aunque no ha sido hasta la década de los 50 en el siglo XX, que este interés se ha visto reflejado en la literatura. Desde principios de los años 50 hasta finales de los 70, distintos autores se interesaron por el estudio de la asociación entre la anoxia perinatal y el desarrollo intelectual, aunque sus resultados fueron más bien contradictorios e inconclusos.

En la actualidad, la asfixia perinatal grave se acepta como causa de un pobre desarrollo cognitivo y motor y como condición asociada con trastornos neurológicos importantes, como la parálisis cerebral, la epilepsia, o el retraso intelectual (Volpe, 1995). Por el contrario, en el caso de neonatos con diagnóstico de encefalopatía neonatal o encefalopatía hipóxico isquémica leve por asfixia perinatal, no se observan alteraciones neurológicas durante el desarrollo y su rendimiento académico en la edad escolar es similar al de sus pares (Robertson y Finer, 1985, 1988; Robertson, Finer y Grace, 1989; Robertson y Finer, 1993). Sin embargo, el pronóstico es más incierto para aquellos neonatos en la categoría de encefalopatía moderada por asfixia perinatal, de acuerdo con los criterios de

Sarnat y Sarnat (1976). Robertson et al. (1989) observaron que, a la edad de 8 años, el 6% de los niños con antecedentes de encefalopatía neonatal moderada habían fallecido, el 20% presentaba algún tipo de hándicap neurológico y el 42% mostraba un rendimiento académico más bajo que el de sus pares en los aprendizajes escolares.

La evaluación a largo plazo de la población con AP ha demostrado que un porcentaje importante de los supervivientes sin secuelas neurológicas pueden mostrar un rendimiento bajo en los aprendizajes escolares (Robertson y Finer, 1993). En general, los estudios previos han evaluado, de forma casi exclusiva, el funcionamiento intelectual y las habilidades perceptivo-motoras (Junqué y Vendrell, 1997). Nosotros abordamos un estudio neuropsicológico en el que se exploraban de forma exhaustiva las posibles alteraciones neuropsicológicas de adolescentes con antecedentes de asfixia perinatal con encefalopatía leve o moderada (Mañeru, Junqué, Botet, Tallada y Guardia, 2001 a).

Con respecto a la afectación cerebral selectiva en la asfixia perinatal, el hipocampo y los ganglios basales son las estructuras cerebrales más vulnerables ante estados de privación de oxígeno, debido principalmente a su alta inervación glutamatérgica y, en consecuencia, su alta exposición a los efectos neurotóxicos del glutamato. La gran concentración en el hipocampo de receptores glutamatérgicos del tipo NMDA se observa en todas las etapas del desarrollo del SNC, incluyendo la edad adulta (Greenamyre et al., 1987; McDonald y Johnston, 1990). En este sentido, la asfixia perinatal es una condición patológica claramente relacionada con la

Fecha recepción: 19-11-01 • Fecha aceptación: 8-1-02

Correspondencia: Carme Junqué
Depto. Psiquiatría y Psicobiología Clínica
Universidad de Barcelona, IDIBAPS
08036 Barcelona (Spain)
E-mail: cjunque@psi.ub.es

afectación de estas estructuras que acostumbran a presentar el característico daño neuronal selectivo, en los neonatos a término que han sufrido asfíxia (Barkovich, 1992; Barkovich y Sargent, 1995). Diversos estudios han señalado las neuronas piramidales de los sectores CA1 y CA3 del hipocampo como las más dañadas en situaciones de hipoxia. Esta evidencia ha sido demostrada tanto en investigación animal (Nabetani y Okada, 1994; Iuvone, Geloso y Dell'Anna, 1996; Hodges et al., 1996) como en humanos (Zola-Morgan y Squire, 1993). Asimismo, la espectroscopia por resonancia magnética ha demostrado ser sensible a disfunciones neuroquímicas sugestivas de pérdida neuronal en el hipocampo (Mañeru, Junqué, Bargalló, Olondo, Botet, Tallada, Guardia y Mercader, 2001b).

Por otra parte, el rendimiento de aprendizaje procedimental como la lectura en espejo, el dibujo en espejo o la Torre de Hanoi, en las que la velocidad y precisión de la ejecución mejoran en los sucesivos ensayos está alterado en pacientes con alteración subcortical predominante, que incluye daño en los ganglios basales (Heindel, Salmon, Shults, Walicke y Butters, 1989). Estos pacientes pueden realizar correctamente tareas de memoria declarativa, pero muestran un peor rendimiento que los controles en tareas de memoria procedimental (Heindel et al., 1989; Harrington, Haaland, Yeo y Marder, 1990). En la actualidad, no existen trabajos de investigación sobre el aprendizaje procedimental en sujetos que han sufrido asfíxia perinatal.

De acuerdo con estos datos previos de la literatura nosotros planteamos las siguientes hipótesis: a) Dado que el hipocampo es una de las estructuras cerebrales más susceptibles al daño por asfíxia y considerando su probada relación con la memoria de tipo declarativo, los sujetos con antecedentes de asfíxia perinatal presentarán un peor rendimiento que los controles en tareas de memoria declarativa; b) Como consecuencia de la posible afectación de los ganglios basales en los sujetos con asfíxia perinatal, estos presentarán un peor rendimiento que los controles en pruebas relacionadas con la circuitería frontobasal, es decir, en las pruebas de aprendizaje procedimental.

Método

Muestra de pacientes y controles

La muestra de pacientes para este estudio fue extraída de una población original total de 647 niños con antecedentes de AP, nacidos en el Hospital Clinic de Barcelona y en el Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebrón, entre los años 1978-1986. Realizamos una búsqueda retrospectiva en los archivos de los hospitales de información relativa al diagnóstico médico, las características de la asfíxia, la evolución posterior y cualquier información que nos permitiera ponernos en contacto con las familias (direcciones y teléfonos).

A partir de la información disponible en las historias médicas, se seleccionaron únicamente los casos que habían tenido una buena evolución neurológica y que cumplieran al menos dos de los siguientes criterios de inclusión, determinados de acuerdo con la literatura: 1) Acidosis metabólica por un nivel de pH en arteria umbilical igual o inferior a 7,15. 2) Puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos igual o inferior a 6. 3) Presencia de meconio en el líquido amniótico. 4) Evidencia de bradicardia intraparto. 5) Presencia de distrés respiratorio durante las 24 primeras horas de vida. 6) Necesidad de resucitación mediante ventilación asistida tras el parto. 7) Presencia de alteración neurológica (encefalopatía hi-

póxico isquémica) durante las 48 primeras horas de vida (incluyendo alteración del tono muscular, depresión neurológica, anomalías de los reflejos primitivos, convulsiones, etc.). También se consideraron los siguientes criterios de exclusión: 1) Deficiencia mental generalizada o con nivel «borderline» (coeficiente de inteligencia igual o inferior a 85). 2) Diagnóstico de parálisis cerebral. 3) Presencia de cualquier déficit neurosensorial que impidiera la correcta administración de las pruebas neuropsicológicas.

De la muestra inicial, en el 25,5 % de los casos con AP (165 pacientes) no fue posible el acceso a la información clínica. No se cumplieron los criterios de inclusión en 246 casos (38 %), debido principalmente a la presencia de déficits neurológicos o a la ausencia de un diagnóstico claro de AP. El 5,3 % de los pacientes (34 niños) había fallecido durante los primeros meses de vida. No fue posible acceder a los datos de domicilio, teléfono, etc. en el 21,3 % (138 pacientes). Los padres, o el propio sujeto en el caso de ser adulto, declinaron participar en el 5,6 % de los casos (36 pacientes). Por lo que la muestra inicial quedó reducida a 28 sujetos, 8 con encefalopatía neonatal leve y 20 con encefalopatía moderada.

El grupo control estuvo formado por voluntarios interesados en colaborar en la investigación y en obtener un informe neuropsicológico y una copia de su resonancia magnética cerebral de forma gratuita. El grupo lo constituyeron 28 adolescentes emparejados por edad, sexo y nivel socio-cultural con el grupo experimental. Todos los sujetos en este grupo presentaron un documento certificando que habían nacido normalmente, tras un embarazo sin complicaciones importantes. También se descartaron los problemas neurológicos, cardíacos o respiratorios, durante el desarrollo o en la actualidad, así como los antecedentes psiquiátricos, o un coeficiente intelectual «borderline» (igual o inferior a 85). Las características de la muestra final de pacientes y controles están descritas en la tabla 1.

Tabla 1
Características de la muestra

Variable	Sujetos con antecedentes de encefalopatía neonatal		Grupo Control			
	Leve (n = 8)	Moderada (n = 20)	(n = 28)			
	n	Media ± SD	N	Media ± SD	n	Media ± SD
Edad (años)		15.62 ± 3.02		15.65 ± 3.03		16.82 ± 2.96
Nivel escolaridad (años)		9.62 ± 2.45		9.65 ± 2.43		11.21 ± 2.71
Sexo						
Masculino/Femenino	3/5		14/6		15/13	
Dominancia manual						
Derecha/Izquierda	8/0		17/3		25/3	

Exploración neuropsicológica

Memoria declarativa

Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey

El Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (Rey, 1964) es una prueba de fácil administración que proporciona una curva de aprendizaje verbal y de la retención a largo plazo tras la interpolación de una tarea (Lezak, 1995). En el presente estudio, se utilizó una versión modificada del test original que consistió en la presentación oral de una lista de 15 palabras –sustantivos comunes–

que deben ser repetidas por el sujeto, tras cada una de las cinco presentaciones de la lista. Al finalizar cada ensayo, se contabiliza el nº de palabras correctamente recordadas, sin tener en cuenta el orden en la lista original. Como medida de la capacidad de retención a largo plazo, o recuerdo demorado, se registra el nº de palabras evocadas después de 20-30 minutos de interferencia.

Test de Reproducción Visual de la *Wechsler Memory Scale*

Esta prueba fue originalmente diseñada para evaluar la memoria visual inmediata (Wechsler, 1945), pero en sus últimas versiones se añade una reproducción demorada tras 30 minutos que evalúa la retención visual a largo plazo. La versión utilizada consiste en cuatro ítems, uno de los cuales es un dibujo doble, que se presentan al sujeto durante 10 segundos. Inmediatamente después de cada presentación, el sujeto debe reproducir sobre papel el diseño que ha visualizado. Tras un período de 15 a 30 minutos, el sujeto debe reproducir de nuevo sobre papel todos los diseños que recuerde, sin importar el orden de presentación.

Se obtiene una puntuación para cada uno de los dibujos, de acuerdo con unos criterios determinados en la escala, y una puntuación total que es la suma de los cuatro diseños.

Memoria procedimental

Dibujo en espejo

Es una clásica prueba para evaluar la memoria procedimental. El caso H.M demostró una capacidad relativamente conservada para este tipo de aprendizaje lo que llevó a considerar esta prueba como independiente de las estructuras hipocámpicas. Dado su carácter de aprendizaje perceptivo-motor puede ser considerada como una tarea procedimental ligada a circuitos fronto-estriales.

El sujeto debe realizar el dibujo de una estrella que visualiza a través de un espejo, en un aparato con conteo automático de errores. Se llevan a cabo 5 ensayos consecutivos contabilizando cada vez el tiempo que el sujeto tarda en dibujar la estrella y el nº de errores (nº de veces que se sale del recorrido marcado). Al cabo de 1 semana se realiza un último ensayo para valorar la retención a largo plazo del aprendizaje procedimental.

Laberinto Automático

Prueba para evaluar el aprendizaje y memoria procedimental en la que el sujeto, con los ojos tapados, debe reseguir el recorrido de un laberinto marcado en un tablero, con conteo automático de errores. Se llevaron a cabo 5 ensayos consecutivos contabilizando cada vez el tiempo que el sujeto tardaba en recorrer el laberinto y el nº de errores cometidos. Al cabo de 1 semana se realizó un último ensayo (R) para valorar la memoria procedimental.

Torre de Hanoi

En la prueba de la Torre de Hanoi usada, la repetición en ensayos consecutivos supone un aprendizaje de tipo procedimental, de manera que la ejecución del último ensayo requiere menos tiempo y menos movimientos que el primer ensayo. La administración de esta prueba se realizó como se describe a continuación: Al sujeto se le presentan 3 clavijas dispuestas en un tablero. En la clavija de la izquierda se sitúan 4 piezas redondas de diferente tama-

ño colocadas de mayor a menor. La prueba consiste en desplazar las piezas en la misma disposición a la clavija de la derecha, teniendo en cuenta que no se pueden incumplir dos reglas: 1) Los bloques deben moverse de uno en uno. 2) Un bloque nunca debe situarse debajo de otro de mayor tamaño. Se realizó una primera parte de entrenamiento con 3 bloques en la que se explicaron las instrucciones y se mostró al sujeto su resolución. A continuación se le pidió que lo realizara él. La prueba de aprendizaje se hizo con 4 bloques sin demostración previa de su realización y se repitió 5 veces, contabilizando el nº de movimientos, nº de errores y tiempo empleado (seg.) para cada ensayo. Al cabo de una semana se realizó un último ensayo para evaluar la retención procedimental a largo plazo.

Resultados

Memoria declarativa

Los sujetos del grupo con antecedentes de encefalopatía moderada mostraron un rendimiento significativamente inferior al del grupo control en el ensayo 3 del aprendizaje en el test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey, así como en el nº total de palabras recordadas en este mismo test (tabla 2). En la figura 1 se presenta la curva de aprendizaje verbal para los grupos estudiados. También resultó significativa la retención a largo plazo en el mismo test.

La condición de recuerdo demorado del test de Reproducción Visual (WMS-R) mostró aún mayor significación. Los sujetos con antecedentes de encefalopatía moderada tuvieron un rendimiento inferior al del grupo control y al del grupo con antecedentes de encefalopatía leve.

Memoria procedimental

Para evaluar el aprendizaje procedimental del dibujo en espejo, realizamos un MANOVA de medidas repetidas que incluyó el factor de repetición del dibujo en espejo (5 niveles) y el grupo como

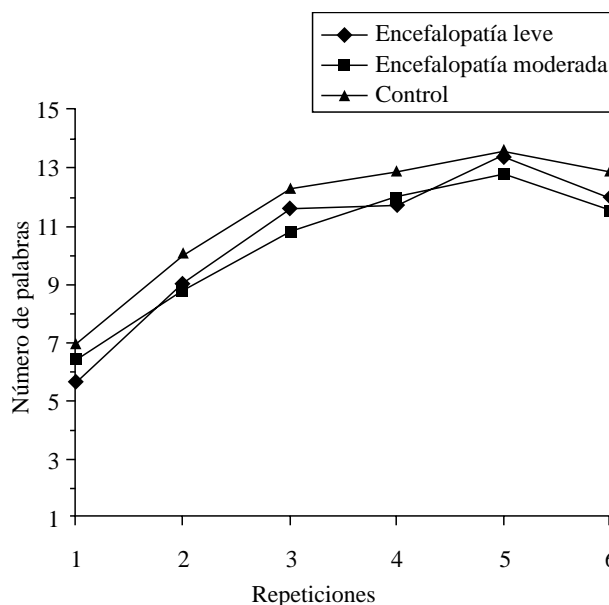


Figura 1. Aprendizaje auditivo-verbal de Rey

factor inter-sujetos. La variable dependiente fue el tiempo (en segundos) necesario para la ejecución de cada ensayo. En la tabla 3 se presentan las medias y desviaciones típicas de los grupos analizados. Estadísticamente se obtuvo un efecto de aprendizaje significativo a través de los niveles de la prueba que fue muy similar en los tres grupos. Este efecto aprendizaje fue altamente significativo $F= 7,23$; $P=0,000$, pero no se obtuvo significación para el factor grupo ($F= 0,21$; $P= 0,81$) ni para la interacción grupo por aprendizaje ($F= 0,63$; $P= 0,75$).

Respecto a la prueba de Laberinto Automático, debido a la dificultad en la realización de la misma, en algunos casos se tuvo que interrumpir en el primer ensayo, de manera que los grupos quedaron formados por 4 sujetos con encefalopatía leve, 10 sujetos con encefalopatía moderada y 22 sujetos controles. El MANOVA de medidas repetidas incluyó el factor de repetición del laberinto (5 niveles), el tiempo de ejecución de cada ensayo como variable dependiente y el grupo como factor inter-sujetos. El factor aprendizaje fue también altamente significativo ($F= 18,27$; $P= 0,000$); pero no hubo diferencias entre grupos ($F= 0,48$; $P= 0,62$), ni significación para la interacción ($F= 1,45$; $P= 0,18$).

Puesto que algunos de los sujetos fueron capaces de realizar la prueba y, en cambio, en otros casos fue necesaria su interrupción, dicotomizamos la variable «ejecución de la prueba» en «interrumpida a los 8 minutos» o «no interrumpida» y realizamos una chi-cuadrado con el fin de determinar si existen diferencias de rendimiento en esta prueba entre los grupos asfixia y control. El resul-

tado de la prueba chi-cuadrado no mostró diferencias significativas entre los grupos ($X= 4,46$, $p= 0,12$). Sin embargo, al limitar el análisis a los grupos encefalopatía moderada y control, la chi-cuadrado resultó significativa ($X= 4,28$; $p= 0,038$) revelando un rendimiento diferencial entre los grupos.

Finalmente en la prueba de la torre de Hanoi el análisis reveló, de nuevo, un alto efecto de aprendizaje para los tres grupos en el tiempo invertido en la ejecución de la prueba ($F= 10,41$; $P= 0,000$). Tampoco se observó significación para el factor Grupo ($F= 1,24$; $P= 0,29$) ni para la interacción ($F= 0,41$; $P= 0,88$).

Discusión

La alteración de la memoria, tanto verbal como visual que hemos hallado es consistente con la literatura previa. En efecto su relación con situaciones de anoxia ha sido previamente descrita de forma consistente en adultos que han sobrevivido a situaciones de hipoxia, como por ejemplo, intoxicaciones con CO, paradas cardiorespiratorias, ahogamientos o intentos de ahorcamiento (Medalia, Merriam y Ehrenreich, 1991; Hopkins, Kesner y Goldstein, 1995a, 1995b; Hopkins et al. 1995; Wilson, 1996; Mecklinger, Von Cramon y Matthes-von Cramon, 1998; Gale et al., 1999; Armengol, 2000). Por otra parte, la investigación experimental ha demostrado la existencia de déficits de memoria y aprendizaje en ratas y cobayas sometidas a modelos de asfixia perinatal (Becker y Donnell, 1952; Longo y Hermans, 1992; Boksa, Krishnamurthy y Brooks, 1995; Iuvone et al., 1996). Algunos de estos estudios han demostrado que los déficits en el aprendizaje y la memoria espacial pueden persistir hasta la edad adulta (Boksa et al., 1995; Iuvone et al., 1996).

Gadian et al. (2000) observaron una importante alteración de la memoria, asociada con atrofia hipocámpica bilateral en cinco adolescentes con antecedentes de daño hipóxico-isquémico perinatal. El hallazgo más sorprendente de su estudio fue que los déficits de memoria habían pasado desapercibidos durante la infancia de los pacientes. A excepción de éste, muy pocos estudios sobre las con-

Tabla 2
Resultados de las pruebas de memoria declarativa (EN: encefalopatía neonatal)

AAVR: Total de palabras recordadas					
Repetición	EN. Leve	EN. Moderada	Control	F	p
1	5,7 (1,8)	6,4 (2,1)	7,0 (1,6)	1,66	0,20
2	9,1 (0,6)	8,8 (2,5)	10,1 (2,2)	2,09	0,13
3	11,6 (1,2)	10,8 (1,9)	12,3 (1,7)	4,35	0,02†
4	11,7 (1,3)	11,9 (1,9)	12,9 (1,4)	3,10	0,05
5	13,4 (0,9)	12,8 (1,9)	13,6 (1,0)	1,96	0,15
Total	52,1 (2,8)	52,0 (7,6)	55,9 (5,9)	3,70	0,03†
A largo plazo	12,0 (1,6)	11,5 (1,9)	12,9 (1,5)	4,00	0,02†

WMS-R: Reproducción visual					
Tipo	EN. Leve	EN. Moderada	Control	F	p
Inmediata	37,1 (2,8)	37,3 (2,3)	38,3 (1,8)	1,53	0,22
Demorada	37,3 (2,1)	32,4 (5,6)	36,9 (3,6)	7,68	0,001‡

Tabla 3
Resultados de memoria procedimental: Dibujo en espejo (EN: encefalopatía neonatal)

Tiempo (seg.)			
Ensayo	EN. Leve	EN. Moderada	Control
1	265,60 (94,60)	186,30 (68,50)	275,09 (145,62)
2	116,60 (50,00)	89,40 (38,69)	85,74 (55,07)
3	226,20 (152,57)	91,60 (117,77)	101,74 (116,56)
4	48,75 (15,26)	54,40 (25,95)	62,68 (54,86)
5	40,00 (21,34)	50,50 (31,86)	47,68 (44,89)
6	73,25 (41,36)	72,11 (62,27)	62,41 (43,04)

Tabla 4
Resultados de la memoria procedimental: Torre de Hanoi (EN: encefalopatía neonatal)

Número de movimientos			
Ensayo	EN. Leve	EN. Moderada	Control
1	32,57 (3,90)	35,40 (18,90)	35,14 (14,4)
2	28,29 (16,25)	28,70 (11,93)	30,00 (12,50)
3	28,14 (6,36)	37,00 (21,70)	32,07 (15,26)
4	29,57 (12,55)	28,25 (12,04)	27,59 (10,28)
5	31,29 (12,05)	25,00 (9,71)	24,39 (9,43)
6	29,86 (10,40)	26,00 (6,58)	23,32 (7,38)

Tiempo (seg.)			
Ensayo	EN. Leve	EN. Moderada	Control
1	138,29 (44,77)	150,80 (92,07)	127,46 (66,71)
2	95,86 (73,30)	92,35 (59,56)	81,04 (47,24)
3	74,71 (17,49)	110,70 (90,72)	86,50 (74,38)
4	69,57 (43,31)	75,85 (51,72)	61,64 (37,12)
5	75,00 (41,17)	56,35 (33,43)	48,21 (26,65)
6	68,86 (46,83)	57,11 (20,69)	43,79 (21,87)

secuencias de la asfixia perinatal en humanos han incluido pruebas de memoria como parte de su evaluación cognitiva (Korkman, Liikanen y Fellman, 1996; Handley-Derry et al., 1997). Los resultados de nuestro estudio son coherentes con los obtenidos por Robertson y colaboradores, quienes documentaron la existencia de un bajo rendimiento académico y de déficits detectables a largo plazo en pruebas específicas de memoria, en niños con antecedentes de encefalopatía neonatal moderada. Como sugerencia a los estudios futuros, estos autores propusieron el uso de pruebas apropiadas para la evaluación de la adquisición de nuevos aprendizajes, la memoria a corto y largo plazo, como parte de la evaluación cognitiva de estos niños (Robertson y Finer, 1993).

El aprendizaje procedimental también ha sido relacionado con la integridad de los circuitos fronto-estriatales y el cerebelo, actuando el cortex prefrontal como integrador de la contribución de ambas estructuras (Gómez-Beldarrain, García-Moncó, Rubio y Pascual-Leone, 1998; Gómez-Beldarrain, Grafman, Pascual-Leone y García-Moncó, 1999). El núcleo caudado se considera la estructura «clave» en la adquisición de capacidades procedimentales, especialmente en las etapas iniciales del aprendizaje (Saint-Cyr, Taylor, Trépanier y Lang, 1992). En nuestro estudio, no observamos diferencias significativas en el rendimiento de los

grupos en tareas de aprendizaje procedimental. Los tres grupos mostraron un aprendizaje muy similar, a pesar de que los sujetos con asfixia necesitaron más tiempo en general en la ejecución de las distintas tareas. Cabe decir, que este resultado es coherente con la ausencia de atrofia en el núcleo caudado evidenciado mediante un análisis volumétrico del tamaño de esta estructura determinado mediante resonancia magnética estructural (Mañeru, 2001).

En conclusión, podemos decir que la memoria declarativa parece ser una secuela más directamente relacionada con la asfixia perinatal con encefalopatía neonatal moderada que la memoria procedimental. Ello es coherente con una mayor afectación del hipocampo respecto a los ganglios basales.

Agradecimientos

Se agradece la subvención recibida por el Ministerio de Educación y Cultura para el proyecto «Consecuencias a largo plazo de la asfixia perinatal» (PM 98-0192), a la ayuda de soporte a grupos consolidados de la Generalitat de Catalunya (99SGR00081) y a la beca de investigación y docencia de la Universidad de Barcelona concedida a Cristina Mañeru.

Referencias

- Armengol, C. (2000). Acute oxygen deprivation: neuropsychological profiles and implications for rehabilitation. *Brain Injury*, 14, 237-250.
- Barkovich, A.J. (1992). MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *American Journal of Neuroradiology*, 13, 959-972.
- Barkovich, A.J. y Sargent, S.K. (1995). Profound asphyxia in the premature-infant - imaging findings. *American Journal of Neuroradiology*, 16, 1837-1846.
- Becker, R.F. y Donnell, W. (1952). Learning behavior in guinea pigs subjected to asphyxia at birth. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 45, 153-162.
- Boksa, P., Krishnamurthy, A. y Brooks, W. (1995). Effects of a period of asphyxia during birth on spatial learning in the rat. *Pediatric Research*, 37, 489-496.
- Gadian, D.G., Aicardi, J., Watkins, K.E., Porter, D.A., Mishkin, M. y Vargha-Khadem, F. (2000). Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischemic injury. *Brain*, 123, 499-507.
- Gale, S.D., Hopkins, R.O., Weaver, L.K., Bigler, E.D., Booth, E.J. y Blatter, D.D. (1999). MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. *Brain Injury*, 13, 229-243.
- Gómez-Beldarrain, M., García-Moncó, J.C., Rubio, B. y Pascual-Leone, A. (1998). Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, 120, 25-30.
- Gómez-Beldarrain, M., Grafman, J., Pascual-Leone, A. y García-Moncó, J.C. (1999). Procedural learning is impaired in patients with prefrontal lesions. *Neurology*, 52, 1853-1860.
- Greenamyre, T., Penney, J., Young, A., Hudson, C., Silverstein, F.S. y Johnston, M.V. (1987). Evidence for transient perinatal glutamatergic innervation of globus pallidus. *Journal of Neuroscience*, 7, 1022-1030.
- Handley-Derry, M., Low, J.A., Burke, S.O., Waurick, M., Killen, H. y Derrick, E.J. (1997). Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4- to 8-year-old children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 508-514.
- Harrington, D.L., Haaland, K.Y., Yeo, R.A. y Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but not visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 323-339.
- Heindel, W., Salmon, D., Shults, C., Walicke, P.A. y Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: A comparison of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease patients. *Journal of Neuroscience*, 9, 582-587.
- Hodges, H., Sowinski, P., Fleming, P., Kershaw, T.R., Sinden, J.D., Meldrum, B.S. y Gray, J.A. (1996). Contrasting effects of foetal CA1 and CA3 hippocampal grafts on deficits in spatial learning and working memory induced by global cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*, 72, 959-988.
- Hopkins, R.O., Kesner, R.P. y Goldstein, M. (1995 a). Item and order recognition memory in subjects with hypoxic brain injury. *Brain and Cognition*, 27, 180-201.
- Hopkins, R.O., Kesner, R.P. y Goldstein, M. (1995 b). Memory for novel and familiar spatial and linguistic temporal distance information in hypoxic subjects. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 454-468.
- Hopkins, R.O., Gale, S.D., Johnson, S.C., Anderson, C.V., Bigler, E.D., Blatter, D.D. y Weaver, L.K. (1995). Severe anoxia with and without concomitant brain atrophy and neuropsychological impairments. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 501-509.
- Iuvone, L., Geloso, M.C. y Dell'Anna, E. (1996). Changes in open field behavior, spatial memory, and hippocampal parvalbumin immunoreactivity following enrichment in rats exposed to neonatal anoxia. *Experimental Neurology*, 139, 25-33.
- Junqué, C. y Vendrell, P. (1997). Consecuencias neuropsicológicas de la asfixia perinatal. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, 25, 182-188.
- Korkman, M., Liikanen, A. y Fellman, V. (1996). Neuropsychological consequences of very low birth weight and asphyxia at term: follow-up until school-age. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 220-233.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*, 3 ed. New York: Oxford University Press.
- Little, W.J. (1861). On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Transactions of the Obstetrical Society of London*, 3, 293-346.

- Longo, L.D. y Hermans, R. H. (1992). Behavioral and neurochemical sequelae in young rats of antenatal hypoxia. *Early Human Development*, 29, 83-90.
- Mañeru, C. (2001). Antecedentes de asfixia perinatal en relación al deterioro neuropsicológico. Análisis cuantificado de resonancia magnética. *Tesis doctoral. Universidad de Barcelona*
- Mañeru, C., Junqué, C., Botet, F., Tallada, M. y Guardia, J. (2001a). Neuropsychological long-term sequelae of perinatal asphyxia. *Brain Injury*, 15, 1029-1039
- Mañeru, C., Junqué, C., Bargallo, N., Olondo, M., Botet, F., Tallada, M., Guardia, J. y Mercader, J.M. (2001b). 1H-MR spectroscopy is sensitive to subtle effects of perinatal asphyxia. *Neurology*, 57, 1.115-1.118.
- McDonald, J. y Johnston, M. (1990). Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during CNS development. *Brain Research Reviews*, 15, 41-70.
- Mecklinger, A., Von Cramon, Y. y Matthes-von Cramon, G. (1998). Event-related potential evidence for a specific recognition memory deficit in adult survivors of cerebral hypoxia. *Brain*, 121, 1919-1935.
- Medalia, A.A., Merriam, A.E. y Ehrenreich, J.H. (1991). The neuropsychological sequelae of attempted hanging [see comments]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 54, 546-548.
- Nabetani, M. y Okada, Y. (1994). Developmental and regional differences in the vulnerability of rat hippocampal slices to brief and prolonged periods of hypoxia. *Developmental Neuroscience*, 16, 301-306.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Robertson, C.M. y Finer, N.N. (1985). Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 27, 473-484.
- Robertson, C.M. y Finer, N.N. (1988). Educational readiness of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 9, 298-306.
- Robertson, C.M., Finer, N.N. y Grace, M. G. A. (1989). School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *Journal of Pediatrics*, 114, 753-760.
- Robertson, C.M. y Finer, N.N. (1993). Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 20, 483-500.
- Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., Trépanier, L.L. y Lang, A.E. (1992). The caudate nucleus: head ganglion of the habit system. En G. Vallar, S.F. Cappa, C.W. Wallesch (Eds.), *Neuropsychological Disorders Associated with Subcortical Lesions* (204-227). Nueva York; Oxford University Press.
- Sarnat, H.B. y Sarnat, M.S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 33, 696-705.
- Volpe, J.J. (1995). *Neurology of the newborn*. 3 ed. Philadelphia: Saunders.
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.
- Wilson, B.A. (1996). Cognitive functioning of adult survivors of cerebral hypoxia. *Brain Injury*, 10, 863-874.
- Zola-Morgan, S. y Squire, L.R. (1993). The memory system damaged in medial temporal lobe amnesia: findings from human and nonhuman primates. En T. Ono, L.R. Squire, M.E. Raichle, D.I. Perret, M. Fukuda (Eds.), *Brain Mechanisms of Perception and Memory. From Neuron to Behavior*, (241-258). Nueva York: Oxford University Press.