

Itziar Quintero Fuentes
Sergio Hernández Expósito

Departamento de Psicobiología y Metodología
de las Ciencias del Comportamiento
Facultad de Psicología, Universidad de La
Laguna

Correspondencia:

Dr. Sergio Hernández Expósito, Dpto. Psicobiología
y Metodología de las Ciencias del Comportamiento,
Facultad de Psicología, Universidad de La Laguna.
Tfo. 922317561
Fax: 922317461
email. sexposit@ull.es

**Caracterización
neuropsicológica de la
memoria en prematuros**

*Neuropsychological
characterization of memory
in preterm children*

RESUMEN

La salud de la mayor parte del mundo desarrollado ha mejorado de forma significativa en años recientes gracias a los avances médicos y sociales, incluyendo mejoras diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, en este mismo mundo desarrollado un problema importante de salud pública no sólo no disminuye, sino al contrario, se incrementa. Se trata de la prematuridad. En efecto, la prematuridad representa un problema sociosanitario de primer orden, probablemente debido a las elevadas tasas de prevalencia que se registran actualmente (10% en España). Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2008 nacieron en España 519.779 niños, de los cuales 40.501 lo hicieron de forma prematura. Las causas de la prematuridad son multifactoriales y complejas, incluyendo infecciones, inflamaciones, enfermedad vascular, estrés y embarazos múltiples espontáneos o derivados de la reproducción asistida. A éstas hemos de

añadirles factores de naturaleza socioeconómica (acceso a los cuidados prenatales), conducta materna durante la gestación (consumo de drogas y/o alcohol), e interacciones genética-ambiente. Dilucidar los mecanismos subyacentes que conducen a la prematuridad es una tarea ardua en la que están inmersos en la actualidad un número importante de investigadores de diversas disciplinas a nivel mundial. No obstante, la relación prematuridad-alteraciones neurológicas-repercusiones cognitivoconductuales a largo plazo dista de estar establecida de forma consistente. En este contexto, la Neuropsicología se muestra como un acercamiento válido y fiable para el estudio de los déficits cognitivos, así como del sustrato anatomopatológico generalmente identificado en la prematuridad.

Palabras clave: Edad gestacional, memoria, neuropsicología infantil, prematuridad, revisión.

Abstract

The health of most of the developed world has improved significantly in recent years thanks to medical advances and social changes including improvements in diagnostic and therapeutic methods. However, in developed countries a major public health problem does not decrease, but increases: prematurity. In fact, prematurity is a first class health problem to which significant human and material resources are devoted, probably due to high prevalence rates that are recorded (10% in Spain). According to the Spanish National Statistics Institute (INE), 519,779 children were born in 2008 in Spain, of which 40,501 did so prematurely. The causes of prematurity are multifactorial and complex, including infection, inflammation, vascular disease, stress and multiple pregnancies, spontaneous or resulting from assisted reproduction. Besides, new factors should be added like socio-economic factors (as access to prenatal care), maternal behavior during pregnancy (drug and/or alcohol abuse) and genetical-environmental interactions. To elucidate the underlying mechanisms that lead to prematurity is an arduous work in which a number of researchers from different disciplines worldwide are currently involved. However, the connection between prematurity, neurological disorders, and cognitive-behavioral effects in the long term is far from being consistently established. In this context, the Neuropsychology is shown as a valid and reliable approach for the study of cognitive deficits and pathological substrate usually identified in prematurity.

Keywords: Child neuropsychology, gestational age, memory, prematurity, review.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina recién nacido a término a aquel niño que ha tenido un periodo de gestación de más de 37 semanas y menos de 42, contadas a partir de la fecha de la última menstruación, y con un peso superior a 2500 gramos. El peso medio de un recién nacido suele oscilar entre los 3200 y 3600g, considerándose peso normal todo aquél comprendido entre los 2500 y los 4500g.

Si bien la gestación tiene una duración rigurosamente determinada para cada especie, puede ser alterada por un proceso accidental o patológico que provoque el parto prematuramente. En este caso, la OMS establece que un niño cumple criterios de prematuridad si nace con una edad gestacional (EG) inferior a las 37 semanas de desarrollo intrauterino y/o con un peso inferior a 2500g. Se aplica el término de recién nacido pretérmino cuando la EG del niño es menor a las 37 semanas, y se emplea el concepto de recién nacido de bajo peso a todo niño que nazca con un peso inferior a 2500g. Resultante de esta dicotomía, encontramos en la literatura la posibilidad de clasificar al niño prematuro en función de la EG o del peso.

Atendiendo a la EG, contaríamos con prematuros moderados, comprendidos entre las 31 y 36 semanas; los prematuros extremos, nacidos entre la semana 28 y 30, y los prematuros muy extremos, los nacidos antes de las 28 semanas, siendo éstos últimos, en la mayoría de las ocasiones, fetos no viables. Esta clasificación concurre con el inconveniente de precisar la EG exacta del bebe. Para ello se apela a medidas prenatales como la fecha de la última menstruación, que suele tener un margen de error de dos semanas, con lo que no resulta una medida de extrema fiabilidad, o a la antropometría fetal

con ecografía. Actualmente se están desarrollando otros métodos de valoración postnatales más eficaces, como el Test de Dubowitz o el Test de Ballard, que incluyen criterios de observación física y neurológica, pero que presentan un alto grado de subjetividad y dificultades para su replicabilidad¹.

En cuanto al peso, podemos considerar que el recién nacido posee un peso moderado si es inferior a los 2500g y superior a los 1500g. En caso de que el peso oscile entre los 1000 y los 1500g estaríamos ante un niño recién nacido de peso extremo, y si el peso fuese menor se considera recién nacido de peso muy extremo². En contraste con las dificultades inherentes al establecimiento de la EG, la fiabilidad de este índice se incrementa por su objetividad, pero el bajo peso al nacer puede aparecer como secundario al parto pretérmino, relacionado con un retardo en el desarrollo intrauterino, o como una combinación de ambos factores.

El criterio al uso en la investigación es la EG, ya que representa un índice de madurez general³, pero en ambas circunstancias (EG y/o peso) el pronóstico será más perjudicial para los grandes prematuros, que, de lograr sobrevivir, tenderán a padecer graves déficits.

La prematuridad tiene una distribución poblacional heterogénea atendiendo al sexo, siendo los varones los que en mayor proporción protagonizan los partos prematuros y están más representados en las estadísticas de mortalidad infantil^{4,5}. En lo que concierne a las secuelas del parto prematuro, los estudios difieren, ya que algunos muestran un patrón de déficits más pernicioso en niños⁶, mientras que otros no obtienen este resultado^{7,8}. Una hipótesis explicativa a este fenómeno parece estar relacionada con mayores niveles de catecolaminas en las

niñas, ejerciendo una función protectora ante los episodios de hipoxia que frecuentemente ocurren en el momento del parto⁹. Es asimismo frecuente encontrar un mayor porcentaje de niños zurdos en este colectivo, así como un mayor número de casos con lateralidad manual mal establecida, hecho que puede estar relacionado con la interrupción del proceso normal de mielinización¹⁰.

ALTERACIONES MÉDICAS EN PREMATURIDAD

Debido a la imposibilidad de concluir con normalidad el proceso de desarrollo por la interrupción del periodo de crecimiento intrauterino, estos niños presentan un crecimiento globalmente retardado que les predispone a sufrir complicaciones tempranas o tardías en aparatos y sistemas orgánicos, y que tendrán sus correspondientes efectos en el rendimiento cognitivo. En este sentido, cabe destacar la relación directa entre el grado de prematuridad y la inmadurez de los sistemas, de tal modo que, a medida que se incrementa el grado de prematuridad, se intensifican los daños en los diversos sistemas⁸. Es de destacar la inmadurez de los sistemas respiratorio y cardiovascular. Este conjunto de acontecimientos tiene una especial repercusión en el desarrollo cerebral, dada la elevada demanda de oxígeno y sangre que esta estructura necesita para su completa madurez¹¹.

La inmadurez del sistema respiratorio está relacionada con la alta ocurrencia de episodios de hipoxia o anoxia en el momento del parto¹¹. Los niños prematuros son especialmente vulnerables a estos episodios debido a la falta de una proteína, surfactante, que recubre el tejido pulmonar facilitando la absorción de oxígeno¹². Este hecho puede llevar asociado daño cerebral

por escasez o ausencia de oxígeno y su vinculación con los procesos de formación de energía (ATP), y por la combinación de este con las sustancias tóxicas (ácido láctico) que, de lo contrario, permanecen durante más tiempo en el organismo ejerciendo su poder oxidativo. La encefalopatía hipóxico-isquémica se muestra como la complicación más frecuente del periodo perinatal¹³. La estructura más vulnerable al daño hipóxico-isquémico es la matriz germinal, que cuenta con una alta vascularización, con lo que la falta de irrigación sanguínea le afectará de un modo destacado, así como la delgadez característica de las paredes de las arterias facilita la ruptura de las mismas en caso de un incremento de la presión arterial, pudiendo tener lugar una hemorragia intra o periventricular^{2,11}. Las consecuencias dependen directamente del grado de la hemorragia, siendo las de peor pronóstico neuropsicológico las de grado II y III. Es necesario hacer mención al hecho de que el exceso de oxígeno, en un intento de paliar la situación de hipoxia o anoxia, también puede resultar perjudicial, provocando una enfermedad pulmonar crónica que además puede llevar asociada fibroplasia retrolental, en la que resulta destruida la retina, determinando una ceguera. Esta sensibilidad al oxígeno es propia de los niños inmaduros, mostrándose como una vulnerabilidad diferencial respecto a los niños nacidos a término.

La inmadurez del sistema cardiovascular, aún en la circunstancia en que la sangre esté adecuadamente oxigenada, conlleva potencialmente daño cerebral irreversible. Asimismo, una presión sanguínea elevada repercute en la ruptura de los vasos sanguíneos, generando una hemorragia asociada a déficits focales o generalizados en función de la localización y amplitud

de la lesión. Generalmente, la hemorragia en el recién nacido tiende a aparecer asociada en mayor medida al uso de dispositivos de ayuda al parto, y se presenta con mayor frecuencia en los niños prematuros. La extravasación sanguínea en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo produce lesión y desplazamiento de las estructuras cerebrales. Especialmente, la que se produce en los ventrículos y en zonas circundantes puede desencadenar hidrocefalia, debido a la dificultad del torrente sanguíneo para mantener las concentraciones adecuadas de líquido cefalorraquídeo por una hemorragia obstructiva o intraventricular. Estas dificultades de reabsorción y distribución confluyen en una dilatación de los ventrículos, con el consecuente efecto de hipertensión intracraneal¹⁴.

Este conjunto de complicaciones que acompañan al parto suelen derivar en episodios de apnea, la persistencia del ductus arterioso, y displasia broncopulmonar, que, al suponer circunstancias de privación de oxígeno, puede dar lugar a afecciones amplias del sistema nervioso, con lo que es frecuente que estos niños presenten retinopatía, epilepsia, leucomalacia periventricular y/o parálisis cerebral. Estas alteraciones no se objetivan en los casos en los que no acontecen complicaciones y el único factor de riesgo es la EG o el peso del recién nacido.

Además de las alteraciones comentadas, es frecuente que los prematuros presenten inmadurez hepática (con hiperbilirrubenia), del sistema termorregulador, del tubo digestivo (con dificultades de alimentación y/o enterocolitis necrotizante), del sistema inmunitario (sepsis neonatal, onfalitis, candidiasis), de los canales sensoriales (retinopatía del prematuro, conjuntivitis, sordera, hipoacusia), problemas de adaptación química (hipoglucemia, hipocalcemia),

aspiración de meconio, anemia, etc.

Los estudios de resonancia magnética (RM) en población prematura han identificado alargamiento de las astas temporales de los ventrículos laterales¹⁵ junto a descenso del volumen de la sustancia blanca en diversas regiones cerebrales^{16,17}, una reducción de regiones sensoriomotoras, premotoras, temporales-mediales y parieto-occipitales¹⁸, una disminución del tamaño total del cuerpo calloso^{18,19}, y reducción de la sustancia gris cerebral total^{20,21} y de diversas estructuras subcorticales, como el hipocampo^{22,23,24} y el núcleo caudado²³, además del cerebelo²⁵. Los prematuros tienden también a presentar un decremento en áreas superficiales corticales y en el grado de complejidad de las mismas²⁶. Estas alteraciones neurológicas persisten en la vida adulta²⁷. Sin embargo, la presencia de alteraciones neuropatológicas no es requisito indispensable para el desarrollo de déficits cognitivos en prematuros y, alternativamente, hay evidencia de niños con ecografías cerebrales normales en el período neonatal, y con desarrollo aparentemente normal los primeros años de vida, que muestran problemas escolares importantes y de comportamiento en la adolescencia^{28,29}.

CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS EN PREMATURIDAD

El conjunto de alteraciones cerebrales identificado en prematuros tiene su correspondiente representación en el rendimiento neuropsicológico evidenciado en esta población, si bien factores como la EG, peso, región cerebral específica que experimente el hipodesarrollo, cuidados

pre y post natales, etc., dificultan enormemente el establecimiento de un perfil neuropsicológico de la prematuridad. Siendo cierto lo anterior, aunque con algún grado de discrepancia, se acepta generalmente que los niños prematuros presentan importantes déficits neuropsicológicos. En concreto, autores como van Baar et al.³⁰ ponen de manifiesto en un estudio de seguimiento que el 44% de los prematuros tenía déficits en múltiples dominios cognitivos, el 17% mostraban déficits en un único dominio, y el 39% tenían un desarrollo cognitivo normal. Por lo que respecta al cociente intelectual, en el metaanálisis realizado por Bhutta et al.³¹ se objetiva una reducción de 10,9 puntos en el CI de los prematuros cuando fueron comparados con niños nacidos a término, existiendo además una relación directa entre CI, EG y peso al nacimiento, de tal modo que cuanto más bajos eran estos indicadores mayor era la diferencia en CI³². Sin bien las medias de CI suponen una herramienta útil para predecir el desarrollo cognitivo de los prematuros, limitar la evaluación a este indicador puede enmascarar déficits en otros dominios cognitivos. Y así, se pone de manifiesto que, en el contexto de un CI normal, los niños prematuros evidencian déficits neuropsicológicos de diversa índole. El funcionamiento ejecutivo subyace a nuestra capacidad de adaptación a un mundo cambiante y al rendimiento cognitivo del que somos capaces. Las medidas de funcionamiento ejecutivo en prematuros han puesto de manifiesto déficits en planificación^{33,34,35}, memoria de trabajo^{34,36,37}, inhibición^{38,37}, fluidez verbal^{39,40} y flexibilidad cognitiva³⁸. Éstos déficits, además, parecen persistir en la vida adulta^{39,41}.

La mayoría de los niños prematuros presentan alteraciones visoperceptivas y visomotoras^{42,43}. Se estima que entre el 11% y el 22% de los prematuros tienen déficits en percepción visual e integración visomotora, elevándose este porcentaje hasta el 70% en habilidades visomotoras finas⁴⁴. Con el propósito de vincular los déficits en tareas de juicio de orientación de líneas, una tarea clásica para evaluar el funcionamiento visoespacial, con alteraciones cerebrales, Isaacs et al.⁴³ encuentran una correlación positiva entre el nivel de rendimiento y un decremento en sustancia gris y un aumento de sustancia blanca, fundamentalmente en córtex extraestriatal ventral derecho. Estos déficits tienen una repercusión directa en el rendimiento académico, fundamentalmente en aquellas actividades educativas que requieren de la escritura³².

El patrón de resultados encontrados en prematuros en las habilidades lingüísticas evidencia un rendimiento anómalo en vocabulario⁴⁵, problemas fonológicos y articulatorios⁴⁶, déficits en habilidades para nombrar⁴⁷, razonamiento verbal abstracto y comprensión de la sintaxis³².

Se acepta generalmente que la prematuridad representa un importante factor de riesgo para padecer Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). En efecto, entre el 3% y el 7% de la población prematura muestra trastornos atencionales, lo que les hace estar hiperrrepresentados en la población con TDAH^{31,38}.

En última instancia, las alteraciones en CI, rendimiento ejecutivo, habilidades visoperceptivas, lenguaje y atención, entre otras, evidenciadas en la población prematura, dan lugar a problemas de aprendizaje que llevan al fracaso escolar y a trastornos de conducta^{33,48,49,50}. Los estudios de seguimiento muestran que entre el

30% y el 40% de los prematuros muestra dificultades de aprendizaje y problemas de conducta durante sus años de escolaridad²³, los cuales persisten en la adolescencia y aparecen incluso en el contexto de una inteligencia normal y sin alteraciones neurológicas⁵¹.

A modo de resumen, y siguiendo a Luciana³⁵, se recoge en la figura 1 el conjunto de acontecimientos que tienen influencia potencial en el desarrollo cognitivo del prematuro, y por lo tanto en su rendimiento académico.

MEMORIA Y PREMATURIDAD

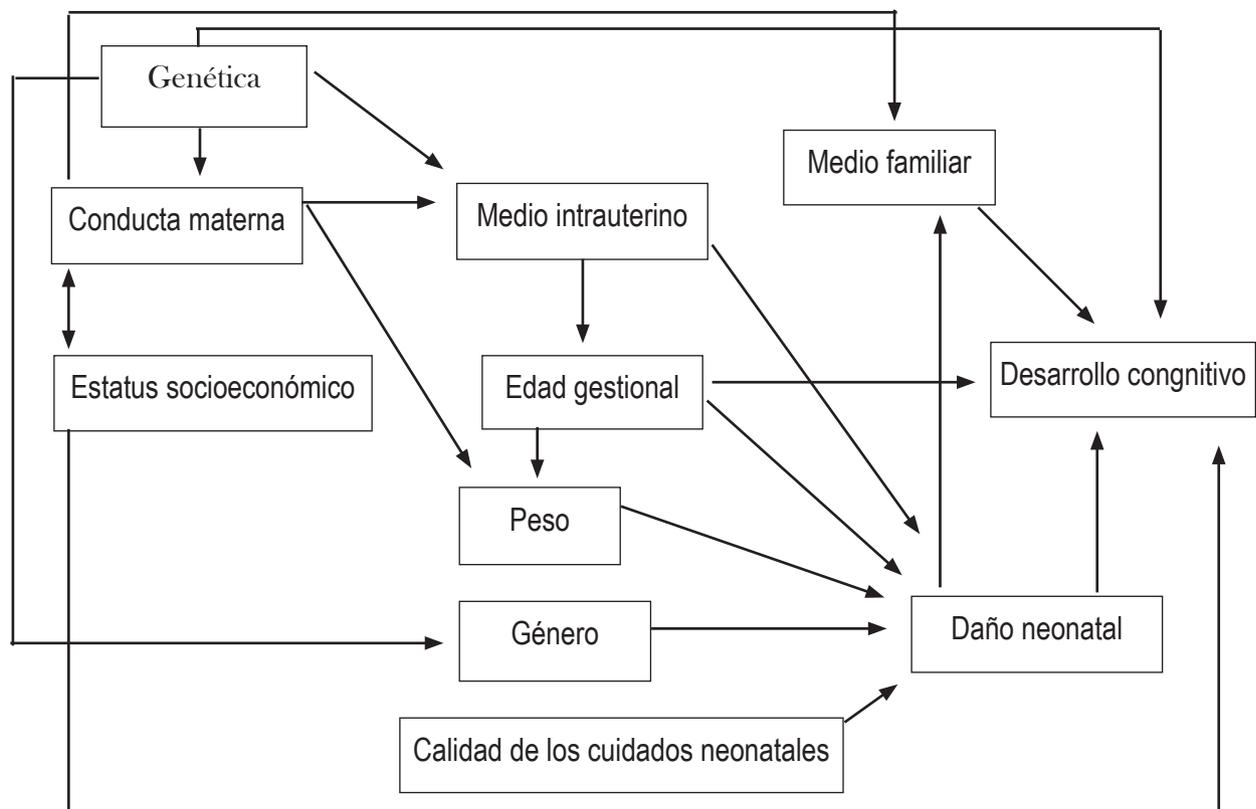
Algunas formas de memoria dependen de la integridad anatómica y funcional de estructuras temporomediales, incluyendo el hipocampo y áreas corticales adyacentes (córtex entorrinal, perirrinal y región parahipocampal). El papel funcional de este sistema parece ser temporal, tal y como se demuestra a partir de la preservación de la memoria remota en lesiones de este sistema⁵². Comentábamos anteriormente que el hipocampo y las estructuras periventriculares son especialmente vulnerables a fenómenos de hipoxia e isquemia⁵³, problemas que se dan con elevada frecuencia en los prematuros²². Por lo tanto, no sorprende encontrar déficits en las funciones que dependen de estas estructuras en población nacida pretérmino³⁵. Además, dadas las interconexiones entre el hipocampo y el córtex prefrontal, así como las conexiones estriado-córtex prefrontal, es lógico esperar déficits cognitivos asociados a lesiones y/o inmadurez de este circuito. La memoria, en sus diversas modalidades, puede verse afectada por la situación anatomopatológica descrita. La revisión de la literatura realizada constata déficits de memoria en prematuros y, en efecto, contamos con evidencias de dificultades en memoria en los

80

niños prematuros desde estadios tempranos del desarrollo. Los datos obtenidos por un grupo de niños evaluados con un paradigma de respuesta de habituación a estímulos visuales novedosos entre los 5 y los 12 meses de edad, pone de manifiesto que esta población presenta tiempos de fijación superiores y un decrecimiento en la tendencia a desviar la atención entre los estímulos⁵⁴. Estos resultados han sido interpretados en el contexto de una velocidad de procesamiento de la información disminuida y dificultades en el reconocimiento.

El rendimiento en memoria de trabajo verbal, esto es, la capacidad de mantener información verbal en el cerebro durante un breve periodo de tiempo en ausencia del estímulo que la elicita, se ha mostrado deficitario en niños prematuros, y aparece como un buen indicador del desarrollo cognitivo de estos sujetos, al menos hasta la adolescencia^{31,34,55}. En esta línea de trabajos, Isaacs et al.²¹ compararon el rendimiento obtenido en tareas de naturaleza visual y verbal de adolescentes nacidos a término, nacidos de forma prematura y nacidos de forma prematura

Figura 1. Fuentes de influencia en el desarrollo cognitivo del niño prematuro. El nivel cognitivo del niño prematuro en la vida adulta estará determinado por la genética, el status sociodemográfico y los factores de riesgo neonatal, así como por la interacción entre estas variables³⁵.



con riesgo de amnesia. Los resultados ponen de manifiesto un gradiente de rendimiento que sitúa a los prematuros en una posición intermedia entre los controles y los prematuros con riesgo de amnesia. Sin embargo, los niños prematuros obtienen una puntuación media significativamente inferior en el span de memoria verbal comparados con los dos grupos, especialmente en la modalidad inversa. Aarnoudse-Moens et al.⁵⁶ evaluaron en prematuros de menos de 30 semanas de EG el rendimiento en funcionamiento ejecutivo, que incluía la valoración de la memoria de trabajo. Los resultados obtenidos objetivan igualmente déficits en el span de memoria y en la memoria de trabajo y, en la misma línea, Aarnoudse-Moens et al.⁵⁷, realizaron un meta-análisis de los estudios publicados entre 1998 y 2008 confirmando una vez más este efecto. Sin embargo, no todos los estudios encuentran este resultado³⁹.

El bajo rendimiento en memoria de trabajo se ha relacionado con retraso en la adquisición del lenguaje⁵⁸, bajo rendimiento académico, especialmente en matemáticas⁵⁹, y problemas de lectura y escritura⁶⁰, y se ha propuesto como una variable predictora del rendimiento escolar⁶¹.

El aprendizaje, recuerdo y reconocimiento de material de naturaleza verbal descontextualizado, se muestra deficitario, aunque no hay unanimidad en los resultados de las diversas investigaciones realizadas en la población prematura. En este sentido, se han encontrado diferencias significativas en aprendizaje verbal y reconocimiento utilizando el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)²⁴. Isaacs et al.²¹ evidencian dificultades en el grupo de prematuros evaluados con la Escala de Memoria de Wechsler (WMS, Forma I) y en el Test

de Aprendizaje Auditivo Verbal para Niños (CAVLT-2), rindiendo peor que los sujetos que conformaban el grupo de comparación. Sin embargo, estas diferencias no se constatan en otros estudios realizados, encontrando un rendimiento equiparado con el grupo de niños nacidos a término^{39,62}.

En la evaluación del span de memoria visual, Luciana et al.³⁴ utilizaron la Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB®) en un estudio de cohorte de niños de 8 años de edad nacidos de forma prematura, y ponen de manifiesto que existen dificultades en el span de memoria espacial utilizando el Spatial Memory Span, y que cometen mayor número de errores en el Spatial Working Memory. Curtis et al.⁶³ obtienen los mismos resultados que Luciana et al.³⁴ en el seguimiento de la muestra. En lo que concierne al aprendizaje de material visual, los resultados obtenidos por Isaacs et al.²¹ usando el subtest de aprendizaje de una batería de memoria (The Adult Memory and Information Processing Battery, AMIPB) y la Figura Compleja de Rey (CFT-Rey) objetivan un rendimiento inferior en el grupo de adolescentes prematuros, mientras que Giménez et al.²⁴ no encuentran diferencias en la muestra de adolescentes evaluados con la Figura Compleja de Rey (CFT-Rey). Por su parte, Olsen et al.⁶⁴ encuentran diferencias a favor de un rendimiento inferior en los prematuros utilizando la batería NEPSY (Neuropsychological Assessment of Children), pero éstas no son significativas.

La dicotomía verbal-visual no es consistente en cuanto a los resultados encontrados. Hay grupos de investigación que al evaluar los dos tipos de memoria (verbal-visual) en la misma muestra de sujetos aprecian un rendimiento diferencial en ambas modalidades en compara-

ción con el grupo control²¹. Sin embargo, hay investigaciones que ponen de manifiesto diferencias sólo en uno de los dominios²⁴, mientras que otros no encuentran discrepancias significativas en el rendimiento en ambas modalidades entre los grupos³⁹.

Por último, existen datos contradictorios respecto a la existencia de dificultades en esta población en la memoria cotidiana. Así, hay autores que informan de la existencia de déficits a este nivel^{22,65}, y otras investigaciones que no encuentran dicho efecto⁶⁶.

Tal y como referíamos al inicio del presente punto de memoria y prematuridad, los intentos por vincular los déficits de memoria en esta población con un sustrato anatomopatológico confieren especial importancia al hipocampo y estructuras adyacentes. Atendiendo a la memoria de trabajo, tradicionalmente se la ha vinculado al córtex prefrontal y el parietal. Sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto la implicación de otras regiones cerebrales, como el hipocampo, clásicamente ligado a la memoria a largo plazo⁶⁷. Así, hay estudios que sugieren que el córtex temporal, concretamente las estructuras talámicas e hipocampales, podrían estar vinculadas con procesos de memoria de trabajo en niños, mientras que las regiones prefrontales y parietales se involucran con la maduración del sistema⁶⁸. En este sentido, se ha constatado en un grupo de niños prematuros (<33 semanas o <1250g) con dificultades en memoria de trabajo a la edad de 2 años, un volumen reducido en el hipocampo⁶⁹. En esta misma línea, se ha encontrado en niños prematuros diferencias en volumetría cerebral en la sustancia gris y blanca frontotemporal, y en regiones bilaterales del hipocampo^{18,24,39,70,71}. Otros estudios constatan la reducción del volumen total del hipocampo

en un 8-9% en población prematura⁴³, viéndose la región izquierda de esta estructura más afectada que la derecha, y siendo la región posterior de esta estructura más atrófica que la anterior²⁴. Beauchamp et al.⁶⁹ encuentran que los prematuros con peor rendimiento en memoria de trabajo tenían un volumen hipocampal menor, a diferencia de los prematuros sin dificultades en la memoria de trabajo. Por su parte, Giménez et al.⁷² evidencian que la activación del hipocampo derecho correlaciona con el volumen de dicha estructura. Atendiendo a las diferencias de sexo, algunos estudios apuntan que los chicos experimentan menor crecimiento en volumen y anomalías en la girificación del lóbulo temporal respecto a las chicas⁷³. Igualmente se ha vinculado el rendimiento en memoria con el funcionamiento del tálamo bilateralmente²⁴. La anomalía de las estructuras mnésicas conlleva patrones de activación diferenciales entre los niños nacidos de forma prematura y los nacidos a término, siendo destacable la apreciación de perfiles de activación bilateral, a diferencia del perfil mostrado en los sujetos normales. En este sentido, Giménez et al.⁷² describen un modelo de activación diferente ante la realización de una tarea de memoria visual, siendo sólo el grupo de prematuros el que mostró activación del hipocampo derecho tanto en la condición de aprendizaje como en la de reconocimiento. Curtis et al.⁶² no encuentran diferencias significativas en la activación del hipocampo entre los grupos durante una tarea de memoria visual. Sin embargo, con medidas del nivel de oxígeno en sangre en el caudado durante la codificación de una tarea de memoria, este mismo grupo puso de manifiesto que los prematuros muestran mayor activación en el caudado derecho, sugiriendo que estos necesitan de regiones bi-

laterales durante la recuperación. Maguire et al.⁷⁴ objetivan incrementos de activación hipocampal y en córtex bilateral frontal-medial, a diferencia de en los controles. Además, activan muchas regiones homólogas en el hemisferio derecho (giro temporal medial, temporoparietal y giro frontal inferior). La atrofia hipocampal se ha correlacionado con déficits de memoria verbal en adolescentes prematuros, siendo esta correlación positiva sólo para el hemisferio izquierdo, de tal modo que la pérdida de sustancia gris de esta región está relacionada con peor rendimiento en memoria verbal²⁴. Sin embargo, Isaacs et al.²¹ no encuentran relación significativa entre el volumen del hipocampo y el rendimiento en un protocolo neuropsicológico de evaluación de la memoria.

Los déficits en el rendimiento mnésico podrían estar involucrados en los, generalmente malos, resultados académicos obtenidos por los niños prematuros^{7,75}, si bien la relación exacta entre déficits en memoria y fracaso escolar en prematuros no es bien conocida.

En resumen, las diferencias en los resultados encontrados en el rendimiento de los niños prematuros en pruebas de memoria son disparares, y la asociación entre decrecimiento del volumen de las estructuras cerebrales implicadas en los procesos de memoria y los déficits funcionales no está robustamente demostrada. Por otra parte, no podemos considerar que la atrofia de una estructura anatómica conlleve inevitablemente déficits funcionales. Podría ocurrir que la función sea adecuada a pesar de las diferencias estructurales, interpretando los resultados en términos de fenómenos de compensación (plasticidad) y modificaciones en las conexiones cerebrales³⁵ que el sistema implementa para lograr la integridad funcional de la

estructura. Alternativamente, aun aceptando la actividad de compensación, su rendimiento no se equipara con el obtenido por los niños nacidos a término.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marín MA, Martín J, Lliteras G, Delgado S, Pallás CR, de la Cruz J, Pérez, E. Valoración del test de Ballard en la determinación de la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 140-145.
2. Picard EM, del Dotto JE, Breslau N. Prematurity and low birth weight. En: Yeates KO, Ris MD, Taylor MG (eds.) *Pediatric Neuropsychology*. New York: The Guilford Press; 2000. pp. 237-251.
3. Tin W, Wariyar U, Hey E. Changing prognosis for babies of less than 28 weeks' gestation in the north of England between 1983 and 1994. *Northern Neonatal Network*. *BMJ* 1997; 314: 107-111.
4. Brothwood M, Wolke D, Gamsu H, Benson J, Cooper D. Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender. *Arch Dis Child* 1986; 61: 559-564.
5. Kraemer S. The fragile male. *BMJ* 2000; 321: 1609-1612.
6. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, Marlow N. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics* 2009; 124: e249-257.
7. Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2000; 105: 325-331.
8. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Mar-

- chand L, André M, Arnaud C et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371: 813-820.
9. Ingemarsson, I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG* 2003; 110 (Suppl 20): 34-8.
 10. Portellano JA. Neuropsicología infantil. Madrid: Síntesis SA; 2007.
 11. Volpe JJ. Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Basic aspects and fetal assessment. En: Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, fourth ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001.
 12. Rosenberg AA. Neonatal and infants problems of low birth weight. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991, 3: 8-14.
 13. Friedes D. Trastornos del desarrollo. Un enfoque neuropsicológico Ed. Ariel; 2002.
 14. Legido A, Valencia I, Katsetos CD. Accidentes vasculares encefálicos en neonatos pretérmino. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 3): S23-S38.
 15. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111: 939-948.
 16. Giménez M, Junqué C, Narberhaus A, Bargalló N, Botet F, Mercader JM. White matter volume and concentration reductions in adolescents with history of very preterm birth: a voxel-based morphometry study. *NeuroImage* 2006; 32: 1485-1498.
 17. Giménez M, Junqué C, Narberhaus A, Botet F, Bargalló N, Mercader JM. Correlations of thalamic reductions with verbal fluency impairment in those born prematurely. *Neuroreport* 2006; 17: 463-466.
 18. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1939-1947.
 19. Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PW, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. *Brain* 2004; 127: 2080-2089.
 20. Nosarti C, Al-Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain* 2002; 125: 1616-1623.
 21. Isaacs EB, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Lucas A, Mishkin M, Gadian DG. Developmental amnesia and its relationship to degree of hippocampal atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13060-13063.
 22. Isaacs E, Lucas A, Chong WK, Wood SJ, Johnson CL, Marshall C et al. Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. *Ped Res* 2000; 47: 713-720.
 23. Abernethy LJ, Palaniappan M, Cooke RW. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2002; 87: 279-283.
 24. Giménez M, Junqué C, Narberhaus A, Caldú X, Salgado P, Bargalló N, et al. Hippocampal gray matter reduction associates with memory deficits in adolescents

- with history of prematurity. *NeuroImage* 2004; 23: 869-877.
25. Allin M, Salaria S, Nosarti C, Wyatt J, Rifkin L, Murray RM. Vermis and lateral lobes of the cerebellum in adolescents born very preterm. *Neuroreport* 2005; 16: 1821-1824.
26. Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *Lancet* 2000; 356: 1162-1163.
27. Lawrence EJ, McGuire PK, Allin M, Walsh M, Giampietro V, Murray RM et al. The very preterm brain in young adulthood: the neural correlates of verbal paired associate learning. *J Pediatr* 2010; 156: 889-895.
28. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999; 353: 1653-1657.
29. O'Brien F, Roth S, Stewart A, Rifkin L, Rushe T, Wyatt J. The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence. *Arch Dis Child* 2004; 89: 207-211.
30. van Baar AL, van Wassenaer AG, Briët JM, Dekker FW, Kok JH. Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 247-255.
31. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Craddock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 728-737.
32. Salt A, Redshaw M. Neurodevelopmental follow-up after preterm birth: follow up after two years. *Early Hum Dev* 2006; 82: 185-197.
33. Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics* 2004; 114: 50-57.
34. Luciana M, Lindeke L, Georgieff M, Mills M, Nelson CA. Neurobehavioral evidence for working-memory deficits in school-aged children with histories of prematurity. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 521-533.
35. Luciana M. Cognitive development in children born preterm: implications for theories of brain plasticity following early injury. *Dev Psychopathol* 2003; 15: 1017-1047.
36. Taylor HG, Minich N, Bangert B, Filipek PA, Hack M. Long-term neuropsychological outcomes of very low birth weight: associations with early risks for periventricular brain insults. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 987-1004.
37. Bayless S, Stevenson J. Executive functions in school-age children born very prematurely. *Early Hum Dev* 2007; 83: 247-254.
38. Böhm B, Smedler AC, Forssberg H. Impulse control, working memory and other executive functions in preterm children when starting school. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1363-1371.
39. Rushe TM, Rifkin L, Stewart AL, Townsend JP, Roth SC, Wyatt JS et al. Neuropsychological outcome at adolescence of

- very preterm birth and its relation to brain structure. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 226-233.
40. Böhm B, Katz-Salamon M, Institute K, Smedler AC, Lagercrantz H, Forssberg H. Developmental risks and protective factors for influencing cognitive outcome at 5 1/2 years of age in very-low-birthweight children. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 508-516.
41. Nosarti C, Giouroukou E, Micali N, Rifkin L, Morris RG, Murray RM. Impaired executive functioning in young adults born very preterm. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 571-581.
42. Härd AL, Niklasson A, Svensson E, Hellström A. Visual function in school-aged children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 100-105.
43. Isaacs EB, Edmonds CJ, Chong WK, Lucas A, Gadian DG. Cortical anomalies associated with visuospatial processing deficits. *Ann Neurol* 2003; 53: 768-773.
44. Goyen TA, Lui K, Woods R. Visual-motor, visual-perceptual, and fine motor outcomes in very-low-birthweight children at 5 years. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 76-81.
45. Foster-Cohen S, Edgin JO, Champion PR, Woodward LJ. Early delayed language development in very preterm infants: evidence from the MacArthur-Bates CDI. *J Child Lang* 2007; 34: 655-675.
46. Briscoe J, Gathercole SE, Marlow N. Short-term memory and language outcomes after extreme prematurity at birth. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41: 654-666.
47. Saavalainen P, Luoma L, Bowler D, Timonen T, Määttä S, Laukkanen E et al. Naming skills of children born preterm in comparison with their term peers at the ages of 9 and 16 years. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 28-32.
48. Saigal S, den Ouden L, Wolke D, Hoult L, Paneth N, Streiner DL et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics* 2003; 112: 943-950.
49. Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3264-3272.
50. Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Shen S, McNicholas F, Nieto M. et al. Motor and cognitive outcomes in non-disabled low-birth-weight adolescents: early determinants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1040-1046.
51. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346: 149-157.
52. Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA, Clark RE. Impairment recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J Neurosci* 2000; 20: 451-463.
53. Ben-Ari Y. Effects of anoxia and aglycemia on the adult and immature hippocampus. *Biol Neonate* 1992; 62: 225-230.
54. Rose SA, Feldman JF, Jankowski JJ. Attention and recognition memory in the 1st

- year of life: a longitudinal study of preterm and full-term infants. *Dev Psychol* 2001; 37: 135-151.
55. Woodward LJ, Edgin JO, Thompson D, Inder TE. Object working memory deficits predicted by early brain injury and development in the preterm infant. *Brain* 2005; 128: 2578-2587.
56. Aarnoudse-Moens CS, Smidts DP, Oosterlaan J, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N. Executive function in very preterm children at early school age. *J Abnorm Child Psychol* 2009; 37: 981-993.
57. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009; 124: 717-728.
58. Caravale B, Tozzi C, Albino G, Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F474-479.
59. Rodrigues MC, Mello RR, Fonseca SC. Learning difficulties in schoolchildren born with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 6-14.
60. Downie AL, Frisk V, Jakobson LS. The impact of periventricular brain injury on reading and spelling abilities in the late elementary and adolescent years. *Child Neuropsychol* 2005; 11: 479-495.
61. Mulder H, Pitchford NJ, Marlow N. Processing speed and working memory underlie academic attainment in very preterm children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F267-272.
62. Curtis WJ, Zhuang J, Townsend EL, Hu X, Nelson CA. Memory in early adolescents born prematurely: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Dev Neuropsychol* 2006; 29: 341-377.
63. Curtis WJ, Lindeke LL, Georgieff MK, Nelson CA. Neurobehavioral functioning in neonatal intensive care unit graduates in late childhood and early adolescence. *Brain* 2002; 125: 1646-1659.
64. Olsén P, Vainionpää L, Pääkkö E, Korhman M, Pyhtinen J, Järvelin MR. Psychological findings in preterm children related to neurologic status and magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 1998; 102: 329-336.
65. Narberhaus A, Segarra D, Giménez M, Junqué C, Pueyo R, Botet F. Memory performance in a sample of very low birth weight adolescents. *Dev Neuropsychol* 2007; 31: 129-135.
66. Briscoe J, Gathercole SE, Marlow N. Everyday memory and cognitive ability in children born very prematurely. *J Child Psychol Psychiatr* 2001; 40: 749-754.
67. Ranganath C, D'Esposito M. Directing the mind's eye: prefrontal, inferior and medial temporal mechanisms for visual working memory. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 175-182.
68. Kaldy Z, Sigala N. The neural mechanisms of object working memory: what is where in the infant brain? *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 113-121.
69. Beauchamp MH, Thompson DK, Howard K, Doyle LW, Egan GF, Inder TE et al. Preterm infant hippocampal volumes correlate with later working memory deficits. *Brain* 2008; 131: 2986-2994.
70. Kesler SR, Ment LR, Vohr B, Pajot SK, Schneider KC, Katz KH et al. Volumetric

- analysis of regional cerebral development in preterm children. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 318-325.
71. Giménez M, Junqué C, Vendrell P, Narberhaus A, Bargalló N, Botet F et al. Abnormal orbitofrontal development due to prematurity. *Neurology* 2006; 67: 1818-1822.
72. Giménez M, Junqué C, Vendrell P, Caldú X, Narberhaus A, Bargalló N et al. Hippocampal functional magnetic resonance imaging during a face-name learning task in adolescents with antecedents of prematurity. *NeuroImage* 2005; 25: 561-569.
73. Reiss AL, Kesler SR, Vohr B, Duncan CC, Katz KH, Pajot S et al. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. *J Pediatr* 2004; 145: 242-249.
74. Maguire EA, Vargha-Khadem F, Mishkin M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain* 2001; 124: 1156-1170.
75. Litt J, Taylor HG, Klein N, Hack M. Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions. *J Learn Disabil* 2005; 38: 130-41.