



VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

Programa de Doctorado en Psicogerontología:  
Perspectiva del Ciclo Vital

---

**TESIS DOCTORAL**

**Distrofia muscular de Duchenne y Becker:  
implicaciones cognitivas y conductuales**

**Maria Damià Vidal**

Directores

**Dra. Inmaculada Pitarch Castellano**

Neuropediatría del Hospital Universitario y Politécnico La Fe

**Dr. Pedro Barbero Aguirre**

Neuropediatría del Hospital Universitario y Politécnico La Fe

**Dr. Juan Carlos Meléndez Moral**

Psicología Evolutiva y de la Educación

Valencia mayo 2021



*Sobre todo, no le temas a los momentos difíciles, pues de ellos salen las mejores cosas.*

*Rita Levi-Montalcini.*

*Cuando se reflexiona sobre la curiosa propiedad que el hombre posee de cambiar y perfeccionar su actividad mental con relación a un objeto o problema profundamente meditado, no puede menos de sospecharse que el cerebro, merced a su plasticidad, evoluciona anatómica y dinámicamente, adaptándose progresivamente al tema. Esta adecuada y específica organización adquirida por las células nerviosas produce a la larga lo que yo llamaría talento de adaptación, y tiene por motor la propia voluntad, es decir la resolución enérgica de adecuar nuestro entendimiento a la naturaleza del asunto.*

*Santiago Ramón y Cajal.*

## **Agradecimientos.**

Inicié mis estudios en Neuropsicología en el año 2011, después de realizar la formación práctica de la licenciatura. Durante este año encontré a profesionales con una formación excelente que se dedicaban a la rehabilitación de pacientes con daño cerebral adquirido, y a los que agradezco la formación recibida. A Pablo Duque, que me formó en los procesos básicos de la cognición y la localización cerebral de éstos, en la semiología y en la importancia de entender la Neuropsicología clínica con un pensamiento crítico, buscando siempre la funcionalidad del paciente. A Carolina Martos, especialista en patología degenerativa, tutora y amiga, de la que aprendí los signos y síntomas de pacientes adultos con patología neurológica, la valoración y la intervención de éstos, y la importancia del estudio del paciente para una intervención individual. A Alberto del Barco, maestro y guía, por la formación teórica en Neurología y Neuropsicología clínica, tanto en adultos como en patología infantil, que me ayudó a entender cómo ver al paciente desde una perspectiva de investigación. Todos ellos abogaron por una formación multidisciplinar de distintas especialidades de la neurociencia, visión que sigo integrando en mi práctica clínica diaria. A Ana Belén Tosi, profesional de referencia en neuropsicología infantil y amiga, que me hizo descubrir la pasión por el cerebro en desarrollo y los trastornos asociados, y me inició en el estudio de las bases genéticas.

Durante mi especialización en Neuropsicología Infantil, tuve la oportunidad de hacer una estancia en prácticas durante un año en el servicio de Neuropediatría del hospital Politécnico y Universitario La Fe. Allí inicié mi formación en Neurología Infantil, con los mejores profesionales a nivel clínico y personal. En especial agradecimiento a Pedro Barbero MD Phd, por las horas dedicadas a mi formación y los conocimientos que aprendí en ese periodo, tanto teóricos como prácticos y por la confianza. A Inmaculada

Pitarch MD PhD, por todo, especialista con una calidad humana increíble, investigadora clínica de la que aprendí y de la que espero seguir haciéndolo. Me instruyó para establecer un rapport eficaz en un ambiente complejo de diagnóstico, a ver los signos neurológicos en todas las patologías neurológicas de aparición en la infancia, y de forma específica en las neuromusculares. A Miguel Tomás MD PhD, actual jefe de Neuropediatría del Hospital La fe, por los casos complejos de los que me hizo partícipe y la formación recibida en técnicas complementarias de diagnóstico.

En el periodo de doctorado, alrededor de cinco años, pude aprender sobre investigación y métodos de estudio con mi tutor, PhD Juan Carlos Meléndez, de la que estoy agradecida por la formación y ayuda recibida, a nivel personal por la cercanía y paciencia y por los futuros proyectos en común. En estos años, seguí mi formación clínica en el mismo hospital, aunque pude seguir valorando patologías neurológicas en pacientes infantiles, inicié la especialización en patología neuromuscular. Agradecer al jefe de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares Raras (CSUR), Juan J. Vilchez MD PhD, por la oportunidad de formar parte de su equipo, y por la confianza depositada en mí, incluyendo la figura de la disciplina de la neuropsicología en el equipo. A mis compañeros especialistas en genética, que me ayudaron a entender los distintos perfiles de la enfermedad. A la Asociación *Duchenne Parent Project Spain*, por financiar el proyecto en el que trabajo actualmente en el Instituto de Investigación del mismo hospital. Así como a los pacientes, protagonistas de éstos capítulos, y familiares que acuden a consulta y colaboran en nuestros estudios.

Durante los periodos formativos descritos trabajé, y sigo en ello a nivel privado, como neuropsicóloga con un equipo de neurólogos, fisioterapeutas, logopedas y demás profesionales, gracias por compartir momentos y por la calidad asistencial que juntos proporcionamos. Gracias a ellos, por la confianza, por estar y compartir este proceso.

A mi familia, por el apoyo, la dedicación y la confianza durante estos años de estudio, y por las horas que no os he dedicado. A mis amigas y amigos por el apoyo incondicional. A vosotras, compañeras de vida, que estáis siempre. A las nuevas generaciones de mi familia. A ti, sin ti, esto no hubiera sido posible. A ti, que nos vas a llenar de vida.

---

## ÍNDICE

Prólogo .....	1
<b>CAPÍTULO 1: Enfermedades neuromusculares.....</b>	<b>3</b>
1. Enfermedades neuromusculares: definición y tipos.....	5
1.1. Enfermedades neuromusculares .....	5
2. Enfermedad neuromuscular objetivo de estudio.....	7
2.1. Distrofia Muscular de Duchenne y Distrofia Muscular de Becker .....	7
2.2. Antecedentes históricos .....	9
3. Hallazgos clínicos que deberían sugerir DMD/DMB.....	10
4. Aproximaciones en el estudio genético.....	13
4.1. Gen DMD .....	13
4.2. Distrofina y neurodesarrollo .....	16
4.3. Bases de datos consultadas.....	18
<b>CAPÍTULO 2: Investigaciones .....</b>	<b>23</b>
1. Evidencia histológica de patología en SNC .....	25
2. Evidencia que vincula la ausencia de distrofina y la patología cognitiva .....	29
3. Evidencia bioquímica de afectación en SNC.....	39
4. Evidencia histológica. Experimentación en modelos animales .....	40

---

<b>CAPÍTULO 3: Estudio de la cognición.....</b>	<b>43</b>
1. Visión general.....	45
2. Desde la perspectiva de la Psicología evolutiva. Hitos del desarrollo.....	50
2.1. Teoría del desarrollo cognitivo de Piaget.....	50
2.2. Teoría sociocultural de Vygotsky .....	54
2.3. Perspectiva del procesamiento de la información.....	56
3. Desde la perspectiva de las Neurociencias, la Neuropsicología .....	61
3.1. Conceptos clave .....	62
3.2. Procesos y funciones cognitivas en desarrollo.....	67
3.3 Evolución filogenética y desarrollo ontogenético de las funciones cognitivas.....	69
<b>CAPÍTULO 4: Método .....</b>	<b>115</b>
1. Motivaciones del trabajo.....	117
2. Planteamiento del trabajo .....	119
3. Hipótesis.....	119
4. Objetivos.....	119
4.1. Objetivo general .....	119
4.2. Objetivos específicos .....	120
5. Material y métodos.....	120
5.1. Diseño del estudio .....	120
5.2. Metodología.....	130
<b>CAPÍTULO 5: Resultados .....</b>	<b>145</b>
1. Resultados generales.....	147
1.1. Objetivo general .....	147

2. Objetivos específicos. Valoración de pacientes categorizados por exones.....	192
2.1. DMD/DMB con afectación corriente abajo del exón 30.....	192
2.2. DMD/DMB con afectación corriente abajo del exón 45.....	193
2.3. DMD/DMB con afectación corriente abajo del exón 63.....	195
3. Objetivos específicos. Antecedentes familiares .....	196
4. Objetivos específicos. Tipo de mutación.....	197
5. Objetivos específicos. Funcionalidad motora y CI.....	198
6. Objetivos específicos. Conducta y emoción .....	199
<b>CAPÍTULO 6. Discusión .....</b>	<b>203</b>
<b>CAPÍTULO 7. Conclusiones .....</b>	<b>241</b>
<b>CAPÍTULO 8. Referencias .....</b>	<b>249</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Desde la sospecha de DMD a la confirmación del diagnóstico.....	11
Figura 2. Maniobra de gowers.....	12
Figura 3. Organización exónica del gen DMD .....	14
Figura 4. Diagnóstico genético en DMD .....	15
Figura 5. Efecto diferentes tipos distrofia que provocan mutaciones en la distrofina.....	16
Figura 6. Localización expresión isoformas de distrofina y fenotipo cognitivo de DMD ....	17
Figura 7. Expresión de la proteína distrofina en el cerebro .....	19
Figura 8. Detección de la distrofina en el cerebro humano .....	20
Figura 9. Detección de la proteína distrofina en la corteza cerebral.....	21
Figura 10. Organización genómica del gen de la distrofina .....	27
Figura 11. Histograma de las puntuaciones de CI verbal.....	30
Figura 12. Tiempo medio de reacción para grupos DMD .....	32
Figura 13. Beneficios y costos medios atencionales .....	33
Figura 14. Cronología de los principales acontecimientos del desarrollo cerebral .....	63
Figura 15. Maduración de la materia gris a lo largo del desarrollo .....	65
Figura 16. Vías de proyección occipito-parietales.....	73
Figura 17. Representación de las formaciones hipocámpica y parahipocámpica .....	88
Figura 18. Estructuras del Circuito de Papez y estructuras del sistema límbico.....	89
Figura 19. Representación de las ubicaciones del aprendizaje de la secuencia motora.....	98

---

Figura 20. Principales regiones anatómicas según nomenclatura de Broadmann.....	102
Figura 21. Fibras de sustancia blanca, vías de asociación y de proyección.....	103
Figura 22. Subregiones del córtex prefrontal.....	107
Figura 23. Porcentaje de sujetos por grupo .....	122
Figura 24. Porcentaje de pacientes según tipo de mutación .....	123
Figura 25. Espectro mutacional de la muestra.....	123
Figura 26. Frecuencia de edad de la muestra, distribución por edades.....	124
Figura 27. Número de pacientes DMD/DMB según edades .....	125
Figura 28. Edades distribuidas en intervalos .....	125
Figura 29. Antecedentes familiares de pacientes DMD/DMB.....	126
Figura 30. Datos clínicos motores de pacientes DMD/DMB.....	126
Figura 31. Media de puntuaciones en el Test Raven, según edad categorizada.....	149
Figura 32. Puntuaciones en el Test Signos neurológicos blandos en DMD/DMB .....	150
Figura 33. Puntuaciones medias en el Test del Trazo según edad y etiología.....	153
Figura 34. Puntuaciones medias en el Test 5 dígitos.....	155
Figura 35. Puntuaciones medias obtenidas en Test Figura de Rey Copia .....	160
Figura 36. Medidas marginales estimadas de memoria de diseños espacial.....	163
Figura 37. Medias marginales estimadas en el Test TAVECI recuerdo ensayo 1 .....	164
Figura 38. Medidas marginales estimadas de TAVECI recuerdo ensayo 5 .....	166
Figura 39 Medidas marginales estimadas de TAVECI recuerdo total de los 5 ensayos.....	166
Figura 40. Medidas marginales estimadas de TAVECI curva de aprendizaje .....	167
Figura. 41. Medidas marginales estimadas de Memoria narrativa de recuerdo libre .....	169
Figura 42. Medidas marginales estimadas de Copia de Figura de Rey.....	172
Figura 43. Medidas marginales estimadas de Memoria diferida de Figura de Rey .....	172
Figura 44. Medidas marginales estimadas de Procesamiento fonológico.....	179

---

Figura 45. Medidas marginales estimadas de Fluidez verbal semántica.....	180
Figura 46. Puntuaciones medias en subpruebas que miden cognición social.....	185
Figura 47. Puntuaciones medias del tiempo en el Test Figura de Rey .....	188
Figura 48. Puntuaciones medias del tiempo en el Test 5 Dígitos .....	189
Figura 49. Puntuaciones medias del tiempo en el Test 5 Dígitos .....	190
Figura 50. Puntuaciones medias del CI de pacientes corriente debajo del exón 30.....	193
Figura 51. Puntuaciones medias del CI de pacientes corriente abajo del exón 45 .....	194
Figura 52. Puntuaciones medias del CI de pacientes corriente abajo del exón 45 .....	196
Figura 53. Puntuaciones CI según antecedentes familiares y diagnóstico de novo .....	197
Figura 54. Puntuaciones medias de CI según tipo de mutación.....	198
Figura 55. Puntuaciones medias de CI según funcionalidad motora .....	199
Figura 56. Puntuaciones medias en el Test Achenback.....	200
Figura 57. Puntuaciones medias en la escala Chexi .....	201

---

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Manifestaciones clínicas .....	13
Tabla 2. Tipos de atención .....	76
Tabla 3. Modelo clínico funcional de la atención .....	76
Tabla 4. Fases y etapas del desarrollo de la función práxica.....	94
Tabla 5. Componentes del lenguaje.....	100
Tabla 6. Hitos del lenguaje. Datos relacionados con la edad y peso del encéfalo.....	104
Tabla 7. Función cognitiva y cambios anatómicos en el SNC .....	105
Tabla 8. Pacientes DMD/DMB y controles.....	122
Tabla 9. Descripción de variables cognitivas. Batería Bayley-II.....	128
Tabla 10. Descripción de variables cognitivas. Batería Nepsy-II.....	128
Tabla 11. Descripción de variables cognitivas. Batería ENI.....	128
Tabla 12. Descripción de variables cognitivas. Figura de Rey .....	128
Tabla 13. Descripción de variables cognitivas. Test TAVECI.....	129
Tabla 14. Descripción de variables cognitivas. Test 5 Dígitos .....	129
Tabla 15. Descripción de variables cognitivas. Test Torres de Londres.....	129
Tabla 16. Escala Achenback.....	129
Tabla 17. Escala CHEX .....	129
Tabla 18. Descripción de variables médicas.....	130
Tabla 19. Subtest batería ENI-II.....	149

---

Tabla 20. Procesamiento sensorial. Puntuaciones medias según etiología.....	150
Tabla 21. Procesamiento sensorial. Puntuaciones según edad categorizada.....	151
Tabla 22. Sistemas atencionales. Test utilizados por modalidad y proceso.....	151
Tabla 23. Puntuaciones medias Test del Trazo .....	152
Tabla 24. Puntuaciones medias en subtest de la batería NEPSY-II.....	153
Tabla 25. Puntuaciones en subtest batería WISC-IV.....	154
Tabla 26. Puntuaciones medias subpruebas componente visoespacial según etiología...157	
Tabla 27. Puntuaciones medias en la prueba Copia Figura de Rey.....	159
Tabla 28. Descripción del estudio de la función mnésica por modalidades y pruebas.....	161
Tabla 29. Puntuaciones medias en efectos de memoria.....	167
Tabla 30. Puntuaciones medias en subtest memoria narrativa guiada .....	168
Tabla 31. Puntuaciones medias en el Test de la Figura de Rey .....	171
Tabla 32. Dominancia manual.....	174
Tabla 33. Puntuaciones medias Test Peabody.....	177
Tabla 34. Descripción estudio de funciones ejecutivas por modalidades y pruebas.....	181
Tabla 35. Puntuaciones medias según etiología.....	182
Tabla 36. Puntuaciones medias según edad categorizada .....	189
Tabla 37. Puntuaciones medias del Test 5 Dígitos según edad categorizada .....	189
Tabla 38. Puntuaciones medias Test de Londres según edad categorizada.....	190
Tabla 39. Medias estimadas pacientes de 3 a 4 años y 11 meses, prueba BAYLEY-II .....	191
Tabla 40. Medias estimadas del CI de pacientes entre exón 31 y 45.....	194

El cerebro es lo que nos hace humanos. Es esa máquina capaz de generar orden, en un mundo sensorial tan complejo. La ciencia del cerebro, la neurociencia, ocupa un papel central en las distintas especialidades sanitarias, donde ofrece una base científica firme para la práctica e investigación clínica. Comprender el sistema nervioso y su anatomía es esencial para los clínicos en cualquier especialidad, porque todos nosotros asistimos pacientes que padecen trastornos que involucran sistema nervioso central y periférico.

En esta investigación pretendemos proporcionar un análisis sobre la cognición durante el neurodesarrollo en las patologías neuromusculares, la Distrofia Muscular de Duchenne y la Distrofia Muscular de Becker, y sus implicaciones funcionales y clínicas. Para ello, describiremos modelos teóricos de psicología evolutiva y de neuropsicología que nos ayudaran a entender la maduración cognitiva y sus posibles alteraciones. En el caso que nos ocupa, la investigación a nivel internacional se centra en el estudio de marcadores cognitivos y localización anatómica del posible perfil cognitivo. Los grupos de

Francesco Muntoni MD, PhD (Director de Neurología Pediátrica del Centro Neuromuscular Dubowitz del Instituto de Salud Infantil de UCL y del Hospital para Niños Great Ormond Street, Londres, Reino Unido) y Eugenio Mercuri MD, PhD (Unidad de Neurología y Psiquiatría Pediátricas, Fundación de la Universidad Católica del Hospital Gemelli, Roma, Italia), especialistas en patología muscular con años de experiencia, nos marcan el camino de los estudios cognitivos en grandes muestras de pacientes. Por otra parte, a nivel nacional, Juan J. Vilchez, MD, PhD (Neurólogo. Profesor de la Universidad de Valencia, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital UyP La Fe, Valencia, España), publicó su tesis sobre la enfermedad de Duchenne en el año 1986, y en la actualidad es el especialista con mayor recorrido clínico en este tipo de patologías. Junto a Inmaculada Pitarch, MD, PhD (Neurología Pediátrica, Hospital UyP La Fe, Valencia, España), lideran el primer estudio cognitivo con cohorte española de la patología.

# **Capítulo 1**

## **Enfermedades neuromusculares**



La Federación Española de Enfermedades Neuromusculares, define las enfermedades neuromusculares (ENM) como un conjunto de más de 150 enfermedades neurológicas, en su mayoría de naturaleza progresiva y de origen genético, y cuya principal característica es la pérdida de fuerza muscular. Estas enfermedades se encuentran dentro del grupo denominado como enfermedades raras. En la misma federación, en cifras globales, se estima que más de 60.000 personas padecen alguna enfermedad de esta índole a nivel nacional.

## **1. Enfermedades neuromusculares: definición y tipos.**

### **1.1. Enfermedades neuromusculares.**

La patología neuromuscular es aquella que afecta al sistema nervioso periférico, al músculo esquelético, a la unión neuromuscular y a la médula espinal. Según investigadores del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de

Enfermedades Raras) las Enfermedades Neuromusculares (en adelante ENM) se clasifican en función de la localización de la lesión: enfermedades de motoneurona, radiculopatías, plexopatías, neuropatías, enfermedades de la unión muscular y enfermedades musculares. Dentro de cada grupo el origen de la enfermedad puede ser metabólico, infeccioso, tóxico, inmunomediado, genético y/o neurodegenerativo. El conjunto de trastornos de las ENM es muy numeroso y viene marcado por la heterogeneidad.

Son enfermedades crónicas que generan discapacidad y pérdida de autonomía personal. Su aparición puede producirse en cualquier etapa de la vida, pero más del 50% aparecen en la infancia. Los síntomas y los signos de enfermedad muscular se consideran en relación con la edad de aparición, así como su forma de evolución y la presencia o ausencia de presentación familiar.

El curso evolutivo es variable, puede ser agudo, subagudo o crónico. Las enfermedades raras vienen definidas por una prevalencia que no supera el 5% por 10.000 individuos en la Unión Europea (Reglamento 141/2000 de la Comisión Europea). Aunque la frecuencia aislada de cada una resulte muy baja, la suma de todas ellas alcanza una cifra considerable. Se calcula que en España puede haber un total de 3 millones de enfermos con enfermedades raras.

En la patología neuromuscular se consideran deficiencias: la debilidad progresiva, las contracturas articulares, la escoliosis, la alteración de la función cardio-respiratoria, el dolor, y en algunas patologías afectación cognitiva. Ello provoca discapacidad observándose en los pacientes disminución de la movilidad, dificultad para la realización de las actividades de la vida diaria, aumento de fatiga con incremento de la velocidad de procesamiento y fatiga motora, problemas cognitivos/ del aprendizaje y mala adaptación social.

En la evaluación del funcionamiento del enfermo neuromuscular cada vez cobra más importancia su percepción de calidad de vida. El concepto de calidad de vida es amplio y abarca: salud física y mental, el nivel de dependencia, las relaciones e interacción con el entorno. Desde el punto de vista asistencial, según el grupo de estudio de enfermedades neuromusculares de la Sociedad Española

de Neurología, en España, se calcula que la patología neuromuscular supone entre el 2,8 y el 18% de los motivos de consulta en un Servicio de Neurología.

Los principales tipos de enfermedades neuromusculares son: amiotrofias Espinales (AME), las Distrofias Musculares Congénitas, Distrofias Miotónicas, Distrofinopatías, Glucogenosis musculares, Distrofias Musculares de Emery-Dreifuss, Distrofias Musculares de Cinturas (LGMD), Distrofia Muscular Facioescapulohumeral, Distrofia Muscular Oculofaríngea, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Miopatías Distales, Miotonías Congénitas, Parálisis Periódica, Sarcoglicanopatías, Síndromes Miasténicos Congénitos.

Adams y Victor (2011), proporcionan una clasificación clínica vigente de las distrofias musculares que tiene su base principal en la distribución de la debilidad muscular dominante; sin embargo, varios de los tipos clásicos conservan sus designaciones eponímicas: Duchenne, Becker, EmeryDreifuss, Landouzy-Déjerine, Miyoshi, Welander, Fazio-Londe y Bethlem se encuentran entre las aún utilizadas. A ellos se agregan la distrofia miotónica y un grupo de las llamadas distrofias musculares congénitas. Dentro de la clasificación de patologías neuromusculares, encontramos las miopatías, que se caracterizan por la afectación del tejido muscular y del sistema nervioso central (SNC). Entre ellas están las distrofinopatías o distrofias musculares, debidas a trastornos de las proteínas contráctiles.

## **2. Enfermedad neuromuscular objetivo de estudio.**

### **2.1. Distrofia Muscular de Duchenne y Distrofia Muscular de Becker. Distrofinopatías.**

Objeto de este estudio son la distrofia muscular de Duchenne (DMD; OMIM: 310200), causada por la ausencia de distrofina; y la distrofia muscular de Becker (DMB; OMIM: 300376), causada por una disminución o expresión anómala de distrofina.

La DMD es una enfermedad neuromuscular grave que afecta a uno de cada 3.500 varones nacidos y sigue un patrón de herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X. La prevalencia mundial estimada para DMD, según la base de datos Orphanet, es de 4.78 casos por cada 100.000 varones, con prevalencia al nacimiento a nivel europeo de 15.1/100.000 varones. Según Falzarano (2015) la DMD es una enfermedad neuromuscular caracterizada por atrofia y debilidad musculares progresivas, como consecuencia de la degeneración de los músculos esqueléticos, lisos y cardíacos. Emery (1991), describe que el inicio de la enfermedad ocurre durante la temprana infancia y los niños afectados pueden mostrar retraso en el desarrollo motor o retraso en el desarrollo global. En general, los niños afectados de DMD no son capaces de correr o saltar. La enfermedad progresa rápidamente y el niño desarrolla «marcha de pato» con hipertrofia de las pantorrillas (signo de Gowers positivo). Los niños empiezan a tener dificultades para subir escaleras y comienzan a caerse con frecuencia. La capacidad para caminar se pierde entre los 6 y 13 años de edad, la edad media es de 9,5 años en pacientes no tratados con esteroides. Una vez que la marcha resulta imposible, las contracturas de articulaciones y la escoliosis se desarrollan rápidamente. La miocardiopatía y la insuficiencia respiratoria restrictiva pueden ser causa de muerte durante la adolescencia. La DMD tiene un pronóstico grave y la esperanza de vida es significativamente reducida, con muerte durante la adolescencia, como refiere Nascimento et al. (2018).

Por otra parte, la DMB, es causada mayoritariamente por mutaciones que no alteran la pauta de lectura de la distrofina, por lo que se genera una proteína semifuncional, según Falzarano (2015). La prevalencia a nivel mundial en los DMB es de 1.53 por cada 100.000 varones, con prevalencia al nacimiento en el continente europeo de 2.2 por cada 100.000 varones. La enfermedad progresa lentamente y un 40% de los pacientes acaban necesitando una silla de ruedas. En los pacientes dependientes de silla de ruedas, la debilidad de los músculos intercostales y del diafragma puede provocar una insuficiencia respiratoria restrictiva. Según datos de Orphanet, la afectación cardíaca se manifiesta por una miocardiopatía, que puede ser desproporcionada en relación a la magnitud de la afectación del músculo esquelético. La DMB es una enfermedad recesiva ligada al

X y está causada por una deficiencia de la distrofina, resultante de deleciones, mutaciones o duplicaciones en el gen DMD (Xp21.2). Darras (2014), detalla que la DMB progresa lentamente con una gran variabilidad fenotípica. A pesar de que la enfermedad aparece en la infancia, la marcha autónoma no se pierde antes de los 16 años de edad. La esperanza de vida puede ser normal o ligeramente reducida a causa de la cardiomiopatía dilatada o la insuficiencia respiratoria.

Vieitez et al. (2016), reporta que en la DMD se han descrito diversos tipos de mutaciones; alrededor del 65-70% de los casos son debidos a grandes deleciones (de uno o más axones) y en torno al 7-10% a grandes duplicaciones (de uno o más exones). El resto de los casos con DMD/DMB se debe a mutaciones puntuales (principalmente nonsense) y pequeñas deleciones e inserciones.

## **2.2. Antecedentes históricos.**

Las enfermedades neuromusculares afligen a los seres humanos desde los tiempos más remotos. Emery et al. (2011), describen que los antiguos egipcios en sus pinturas murales a menudo representaban anomalías físicas, de modo que se pueden identificar enfermedades que ahora reconocemos, y es posible que representaran la distrofia muscular. Sugerido por el profesor Becker, en la dinastía del nuevo reino cerca del 1500 a. C., en la pared de la tumba de Beni Hasan (que data del reino medio alrededor del 2800-2500 a.C.), observaron dos figuras de interés representadas, un niño con lo que podría ser una distrofia muscular.

Las primeras descripciones clínicas de la distrofia en sí, al menos escritas en inglés, se pueden atribuir a Charles Bell (1774-1842). Aunque, según Bourgeois (2015), no fue hasta mediados del siglo XIX, cuando los anatomistas refirieron un gran interés por las manifestaciones clínicas de algunas patologías que afectaban a grupos musculares. Estos estudios fueron realizados por el médico inglés Meryon, y el médico francés, Duchenne. En 1855 el neurólogo francés Duchenne describió la atrofia muscular progresiva de la infancia que lleva su nombre. Según Fresquet (2005), fue a partir de la segunda edición de su monografía en 1861 cuando la “paraplejía hipertrófica de la infancia” se

reconoció como un síndrome definido. En 1868 elaboró una descripción amplia de 13 casos y reconoció que la enfermedad era de origen muscular y que se restringía a los varones.

Fueron Becker y Kiener en 1955, quienes describieron una forma más benigna de distrofia muscular ligada al X y Becker, fue quien propuso que los pacientes menos sintomáticos reflejaban una mutación menor en el mismo gen. Hasta la década de 1980, se sabía poco acerca de la causa de cualquier tipo de distrofia muscular. En 1986, un grupo de investigadores liderado por Kunkel, lograron identificar el gen causante de la enfermedad en el brazo corto del cromosoma X en la banda 21 (Xp21). Un año más tarde, en 1987, se identificó la proteína asociada a este gen y se la denominó "distrofina" cuya misión es mantener las propiedades físicas de la membrana de la célula muscular. La falta de dicha proteína facilita los fenómenos de destrucción muscular que caracterizan a éste tipo de distrofias.

Desde entonces se han acumulado cada vez más evidencias de genética molecular, ultraestructurales y bioquímicas en relación con las distrofias musculares, que han permitido aclarar los mecanismos y causas de la enfermedad, así como sus presentaciones clínicas.

### **3. Hallazgos clínicos sugestivos de DMD/DMB.**

En pacientes con DMD los síntomas no son visibles al nacimiento, incluso durante los dos primeros años de vida, es difícil su diagnóstico ya que no suelen presentar clínica motora y pueden confundirse con otros diagnósticos funcionales y/o trastornos de maduración. Partiendo del mismo estudio, el autor explica que una proporción de los DMD puede manifestar tempranamente un retraso en el neurodesarrollo. Los síntomas iniciales suelen manifestarse durante los tres primeros años de vida con caídas frecuentes, dificultades en la marcha, dificultad para subir escaleras y levantarse del suelo o tendencia a caminar de puntillas. Muntoni et al. (2003), describen la posible clínica de músculo liso, ya que las mutaciones raras pueden derivar en trastorno alélico de miocardiopatía

dilatada (ver figura 1).

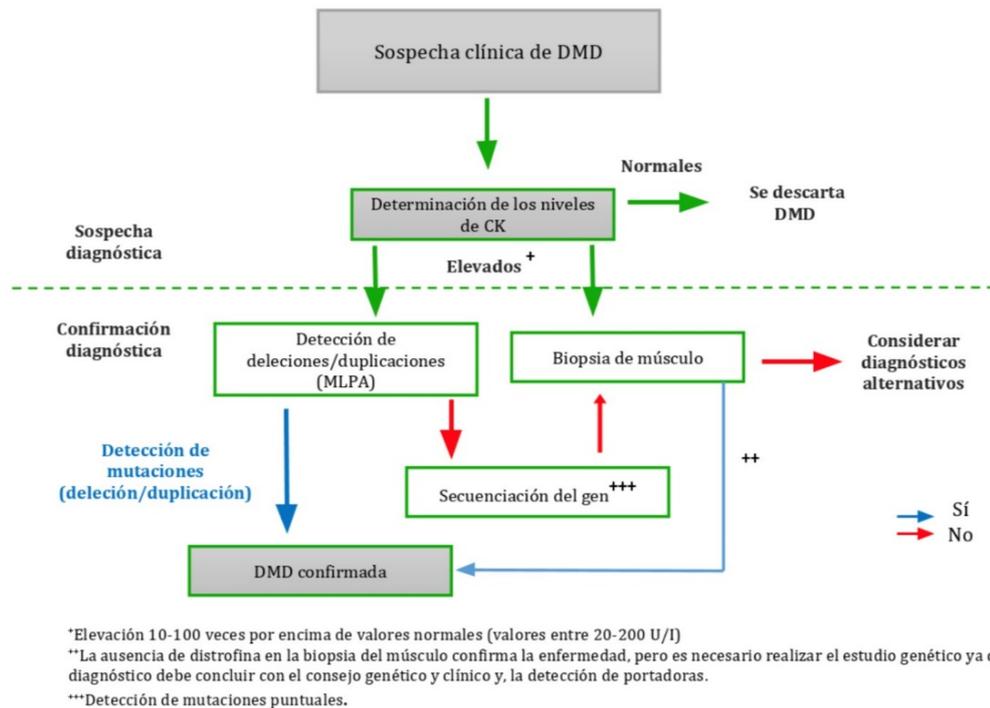


Figura 1. Desde la sospecha de DMD a la confirmación del diagnóstico. Nascimento et al. (2018)

La exploración neurológica en esta primera etapa puede mostrar debilidad axial, signo de *gowers*, pseudohipertrofia muscular o leve retracción aquilea. Explicamos de forma gráfica el inicio de la exploración médica, cuando se sospecha de una posible distrofinopatía, hasta la confirmación del tipo de patología.

Teniendo en cuenta la teoría, en el mismo estudio, refieren progresión de forma óptima en el desarrollo de sus habilidades motoras hasta los 4-6 años, aunque a un ritmo inferior a edad normativa, alcanzando una fase de meseta entre los 4 y los 8 años, seguida de un declive progresivo en la que la pérdida de fuerza muscular se acentúa y las capacidades adquiridas se van perdiendo. A nivel motor, en esta fase se desarrollan contracturas y retracciones en las articulaciones menos movilizadas, impactando de manera negativa en su confort y en su funcionalidad a nivel motor. La reducción de la actividad física, sumada al tratamiento con corticoides, favorece el desarrollo de sobrepeso, que incide sobre la movilidad, fomenta el desarrollo de osteoporosis e implica un riesgo de

fracturas elevado. Hasta hace unos años los pacientes necesitaban silla de ruedas antes de la adolescencia. En la actualidad, la terapia con corticoides ha retrasado la pérdida de deambulación. El signo de *gowers*, representado en la siguiente imagen (figura 2), es característico en la enfermedad.

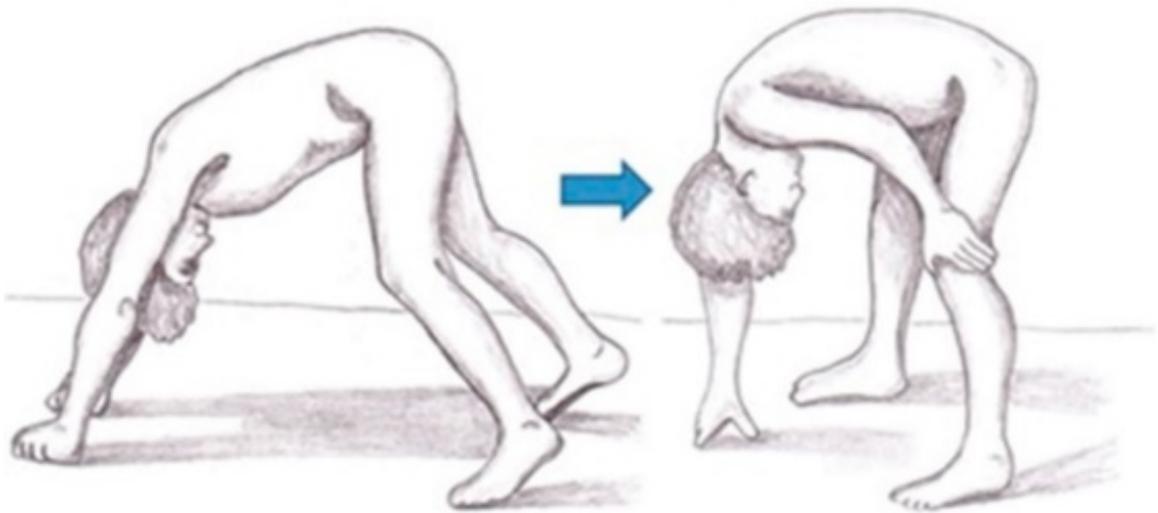


Figura 2. Maniobra de *gowers* (Nascimento et al., 2018).

Se estima que los pacientes puedan cursar con la siguiente evolución de patología motora. En la tabla 1 se resumen las principales manifestaciones clínicas en las diferentes fases de la DMD.

Según las guías clínicas consultadas, el manejo terapéutico es fundamentalmente sintomático, basado en medidas protocolizadas con el objetivo de mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes, retrasar y tratar complicaciones, así como prolongar la supervivencia Nascimento et al. (2018), describen que suele afectar de forma mayoritaria a varones. Un 10% de mujeres portadoras de la mutación muestran algunas de las manifestaciones propias de la enfermedad, en general con una expresión más leve, y que puede incluir o incluso afectar exclusivamente a la función cognitiva y/o cardíaca, salvo una pequeña proporción de portadoras sintomáticas relacionada con reordenamientos cromosómicos, la mayoría deben su enfermedad a una inactivación no aleatoria del cromosoma X.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas.

AMBULATORIA TEMPRANA	AMBULATORIA TARDÍA	NO AMBULATORIA TEMPRANA	NO AMBULATORIA TARDÍA
Debilidad en miembros inferiores.	Marcha cada vez más dificultosa.	Pérdida de la marcha.	Debilidad progresiva en extremidades superiores e incapacidad para mantenerse sentado.
Maniobra de <i>Gowers</i> .	Pérdida de la habilidad para subir escaleras y levantarse del suelo.	Capacidad para mantenerse de pie.	Complicaciones cardíacas y respiratorias.
Marcha con balanceo de caderas.	Primeros síntomas de escoliosis.	Desarrollo de escoliosis.	Patología cognitiva y/o conductual.
Marcha de puntillas.	Patología cognitiva y/o conductual.	Patología cognitiva y/o conductual Jdx TEA, TDAH.	
Limitación para subir escaleras. Imposibilidad para saltar. Patología cognitiva y/o conductual.			

Además de la patología del músculo esquelético, la DMD es una distrofia muscular con una alta incidencia de problemas de aprendizaje y de comportamiento y está asociada con trastornos del neurodesarrollo. La participación del SNC en la DMD va más allá de la discapacidad derivada del deterioro del desarrollo intelectual. Doorenweerd et al. (2017), atribuyen a la patología problemas cognitivos y de comportamiento con mayor prevalencia que en la población pediátrica general. El 30% de los niños con DMD que muestran déficit cognitivo (CI < 70) y el 40% tiene déficits de lectura similares a los observado en pacientes con dislexia fonológica. Además, hay una mayor incidencia de déficit de atención/trastorno de hiperactividad (TDAH), que según Hinton et al. (2006) y Taylor et al. (2008), oscila entre el 12% y el 50%, trastorno de ansiedad (27%), trastornos del espectro autista (TEA) (15%), epilepsia (6,3%) y trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (4,8%) en pacientes con DMD.

## 4. Aproximaciones en el estudio genético.

### 4.1. Gen DMD.

Las distrofias musculares asociadas a distrofina van desde la DMD, la forma con

mayor gravedad, hasta la DMB, la forma más leve. Los estudios de mapeo y genética molecular indican que ambos son el resultado de mutaciones en el enorme gen que codifica la distrofina, también simbolizado por DMD. La figura 3 representa la organización exónica del gen.

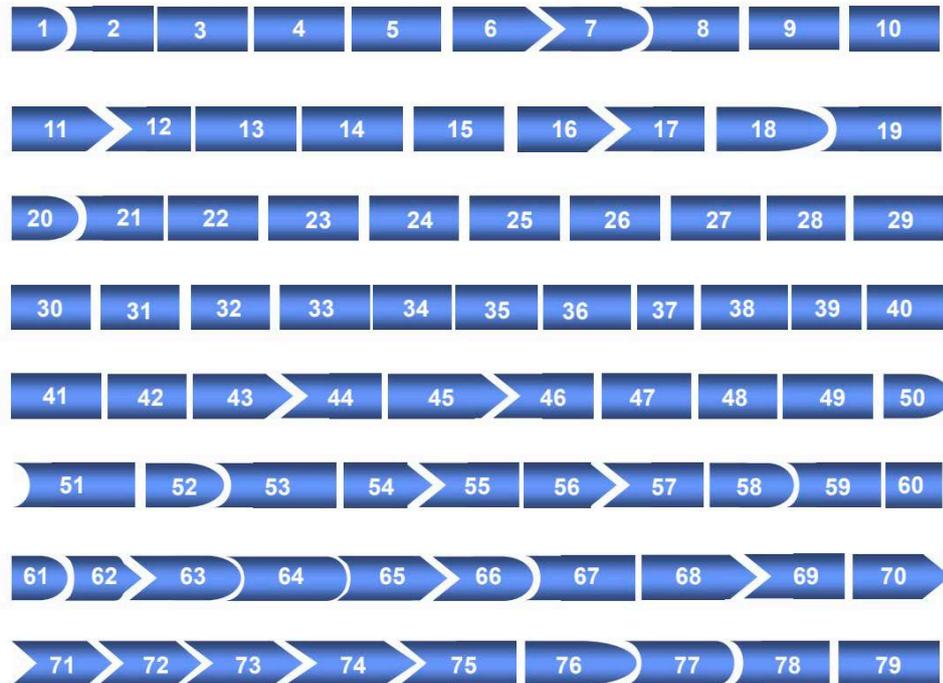


Figura 3. Organización exónica del gen DMD.

La proteína distrofina actúa como un amortiguador durante contracción de las fibras musculares uniendo la actina del aparato contráctil a la capa del tejido conectivo que rodea cada fibra muscular. En DMD, las mutaciones eliminan la función de la distrofina interrumpiendo el marco de lectura o generando un codón de parada prematuro. En los DMB generalmente tienen mutaciones que mantienen el marco de lectura abierto, permitiendo la producción de la proteína con una deleción o duplicación interna que puede conectar la actina al tejido conectivo, siendo parcialmente funcionales. Por consiguiente, los individuos con DMB suelen mostrar un inicio tardío y una progresión más lenta de la enfermedad, aunque hay variación fenotípica.

Hoffman et al. (1987), consideran que el gen DMD es el gen humano más grande conocido. Este gen contiene 79 exones que abarcan 2,2 Mb de ADN



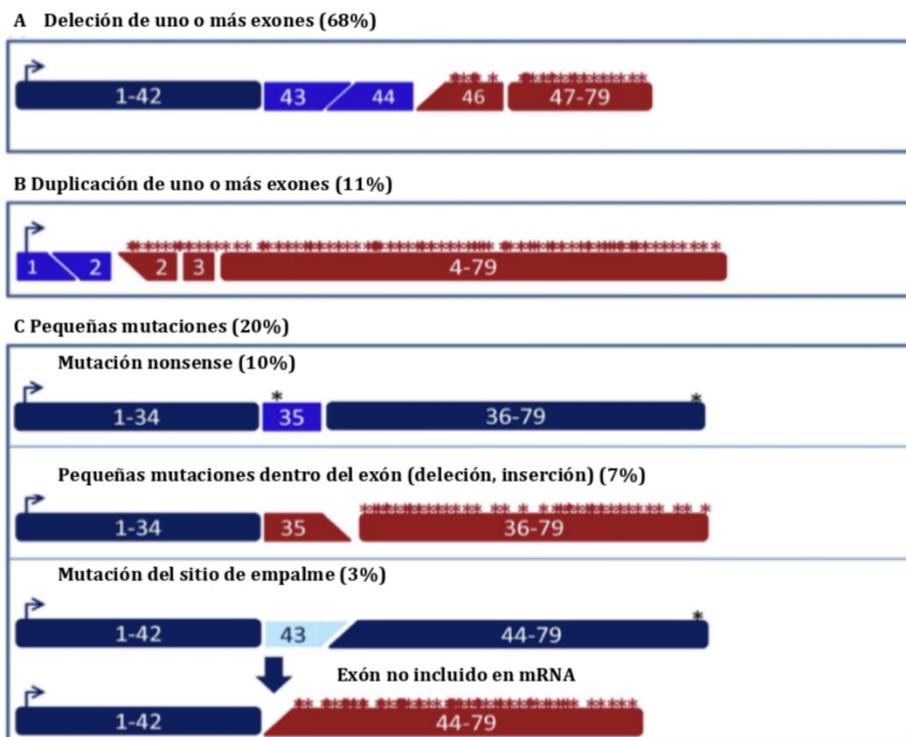


Figura 5. Representación del efecto de diferentes tipos de distrofia muscular de Duchenne que provocan mutaciones en la transcripción de la distrofina (Aartsma-Rus et al., 2016).

Son varias las isoformas de distrofina que afectan al tejido muscular y al SNC. Muntoni et al. (2003) muestran la relación genotipo-fenotipo de las mutaciones en el gen de la distrofina y sus implicaciones para las funciones del gen. La distrofina tiene al menos cuatro promotores que dan lugar a isoformas más cortas que carecen del extremo de unión a actina pero que retienen los dominios ricos en cisteína y carboxi-terminales que contienen los sitios de unión para el distroglicano, la distrobrevina y sintrofina. Cada uno de estos promotores internos utiliza un único primer exón que se empalma en los exones 30, 45, 56 y 63 para generar productos proteicos de 260 kDa (Dp260), 140 kDa (Dp140), 116 kDa (Dp116) y 71 kDa (Dp71).

#### **4.2. Distrofina y neurodesarrollo.**

En un cerebro normal, Mehler et al. (2000), detallan que las áreas ricas en distrofina, son: el área sensitivo-motora, el neocórtex temporal, estructuras temporales mediales, incluyéndose las neuronas piramidales neocorticales (predominantemente en las capas piramidales frontales profundas), las regiones

CA del hipocampo, y el soma y las regiones dendríticas del cerebelo, células de Purkinje.

En esta investigación, Doorenweerd et al. (2017) proporcionan datos del estudio completo de la expresión de isoformas de distrofina en el cerebro sano, distinguiendo las regiones anatómicas y las etapas de desarrollo. La figura 6 muestra el análisis detallado de los patrones de expresión de las isoformas de la distrofina y sus relaciones de coexpresión espacial y temporal proporcionan una mejor comprensión del papel de la distrofina en el desarrollo y la función del cerebro humano.

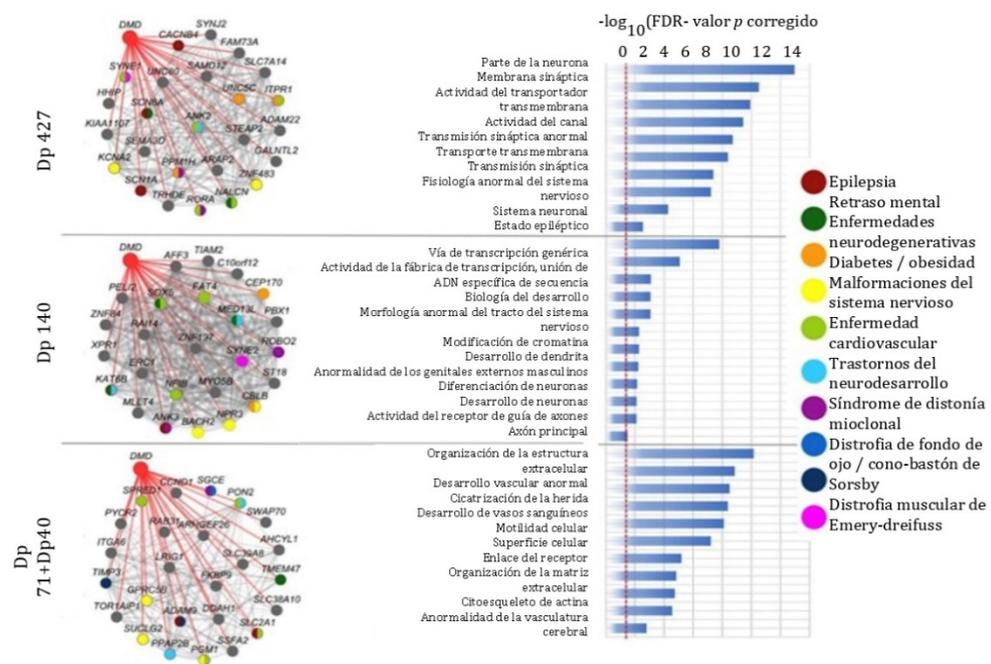


Figura 6. Localización de la expresión de isoformas de distrofina humana y fenotipo cognitivo de DMD (Doorenweerd et al., 2017).

En ella se observan las redes de coexpresión que muestran los 25 genes principales correlacionados de forma positiva con las isoformas de distrofina Dp427, Dp140 y Dp71 + Dp40 a lo largo del desarrollo. En uno de sus estudios, Lederfein et al. (1992) describen que la distrofina de tipo cerebral es normalmente tan abundante como la distrofina de tipo muscular, y que su ausencia probablemente refleja una alteración significativa en la estructura del cerebro. Estas alteraciones en la estructura cerebral impactan en la función

cerebral, y probablemente subyacen a los déficits cognitivos observados en los niños con DMD. En el estudio de los pacientes DMD, se describe la patología cognitiva como un déficit en la función, aunque algunos autores como Moizard et al. (2000), informan de deterioro cognitivo, por la presencia de mutación en la isoforma Dp71.

#### **4.3. Bases de datos consultadas.**

Existen diferentes bases de datos a nivel internacional en las que se almacenan los datos clínicos de los pacientes con el objetivo de estudiar, entre otros fines, la expresión y detección de las proteínas en el cerebro.

Los contenidos de estas bases de datos se detallan en la plataforma online, The Human Protein Atlas. Es un programa cuyo objetivo es mapear todas las proteínas humanas en células, tejidos y órganos. Los datos del recurso de conocimiento son de acceso abierto, permitiendo un acceso libre a los datos para la exploración del proteoma humano. Consta de seis partes separadas, cada una de las cuales se centra en un aspecto particular del análisis de todo el genoma de las proteínas humanas: el Atlas de tejidos, el *Single Cell Type Atlas*, el Atlas de Patología, el Atlas de sangre, el Atlas del cerebro, que explora la distribución de proteínas en varias regiones del cerebro de los mamíferos, y el atlas celular. Este programa es seleccionado como recurso básico europeo.

En la Figura 7 se detallan las diversas bases de datos y las regiones en las que se da la expresión de la proteína distrofina. En la primera base de datos, *Consensus Human Brain Dataset*, se observan que los valores más altos de expresión de la proteína se darían en las siguientes estructuras cerebrales: el cerebelo, la amígdala, el córtex cerebral, la formación hipocampal, y los ganglios de la base, entre otras estructuras. En la segunda base de datos presentada, *GTEX Human Brain RNA-Seq Dataset*, las zonas cerebrales con mayor apreciación de la proteína serían, en este orden: córtex cerebral, cerebelo, ganglios de base, amígdala, hipocampo e hipotálamo, entre otras estructuras con valores más bajos de proteína. Y, por último, *Fantom5 Human Brain CAGE Dataset*, en las que las regiones con mayor presencia de proteína serían: cerebelo, amígdala, córtex

cerebral, hipocampo, retina y región olfatoria, entre otras áreas cerebrales descritas en la Figura 7, con menor volumen de la proteína.

Como podemos observar, en las tres bases de datos las regiones cerebrales coinciden en la presencia de la proteína distrofina, en mayor o menor medida.

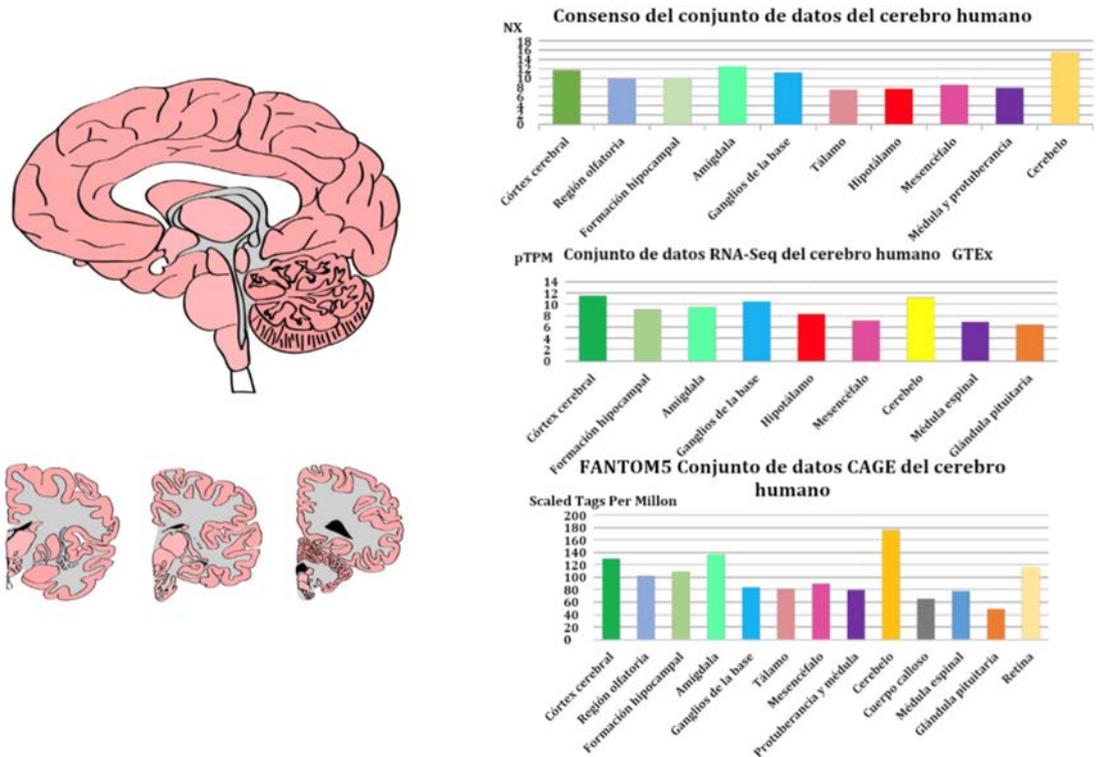


Figura 7. Expresión de la proteína distrofina en el cerebro (Thul et al., 2017).

En referencia a la detección de la proteína, en la figura 8 se detallan las diversas bases de datos y las regiones de aparición de la proteína. En la primera base de datos, *Consensus Human Brain Dataset*, se observan que los valores más altos de la detección de la proteína se darían, en este orden: el cerebelo, la amígdala, el córtex cerebral, los ganglios de la base, la región olfatoria y el hipocampo, entre otras estructuras. En la segunda base de datos presentada, *GTEx Human Brain RNA-Seq Dataset*, las zonas cerebrales con mayor apreciación de la proteína serían, en este orden: córtex cerebral, cerebelo, ganglios de base, amígdala, hipocampo e hipotálamo, entre otras estructuras con valores más bajos de proteína. Por último, *Fantom5 Human Brain CAGE Dataset*, en la que se detectaría la proteína en: cerebelo, amígdala, córtex cerebral, retina y región olfatoria, entre otras áreas cerebrales descritas en la figura 8.

Con valores similares a los datos anteriores, la figura 8, representa la detección de la distrofina en el cerebro humano.

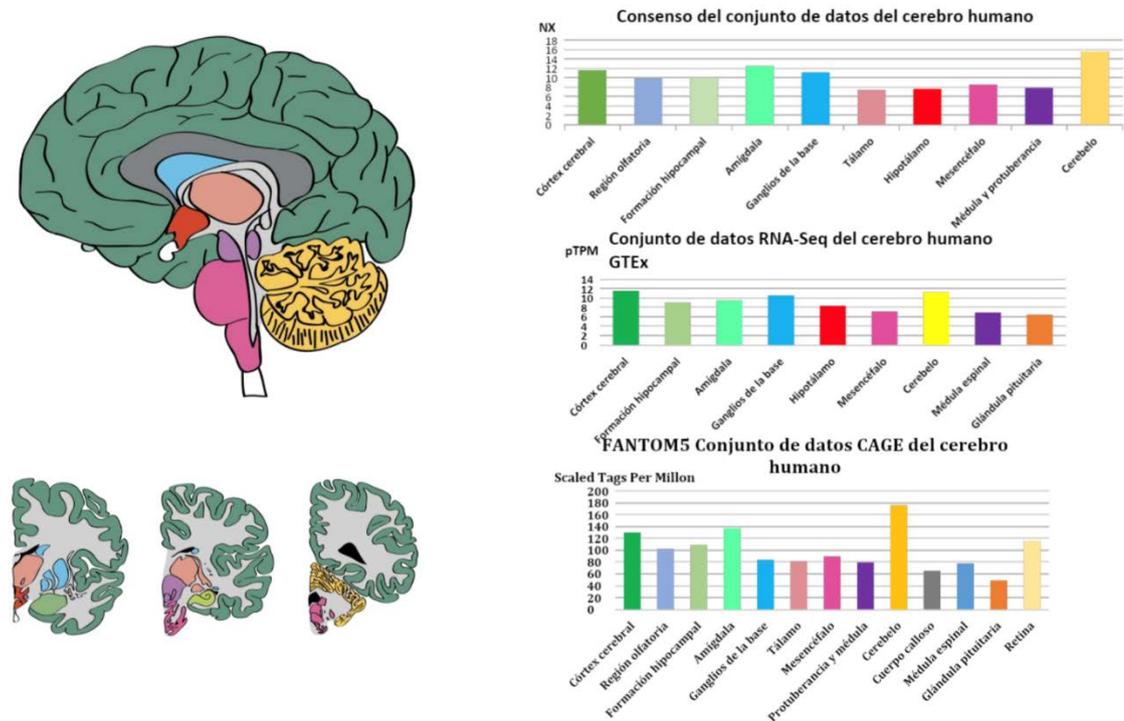


Figura 8. Detección de la distrofina en el cerebro humano (Thul et al., 2017).

Según las bases de datos consultadas en *The Human Brain Atlas*, las regiones cerebrales en la que se detecta mayor concentración de la proteína distrofina son: el cerebelo, el córtex, ganglios de la base, la amígdala, el hipocampo, hipotálamo y retina, de acuerdo con los hallazgos de los estudios descritos en el siguiente capítulo.

De forma más específica, en la misma plataforma de datos clínicos sobre DMD/DMB, *The Human Brain Atlas*, podemos encontrar variación de la expresión de la proteína en las diferentes áreas de corteza cerebral. Los datos indican que se detecta la proteína a lo largo del manto cerebral, aunque en las zonas del giro subcalloso, córtex temporal, el giro orbitofrontal medial, giro superior frontal, la corteza parietal y la corteza frontal, se detecta una mayor expresión. Cabe destacar los hallazgos y análisis de las zonas prefrontales, la corteza frontopolar (área 10 de Brodman), las cortezas prefrontales dorsomediales y dorsolaterales, las cortezas ventromediales y ventro laterales y el giro cingulado anterior, con valores descritos en la figura 9.

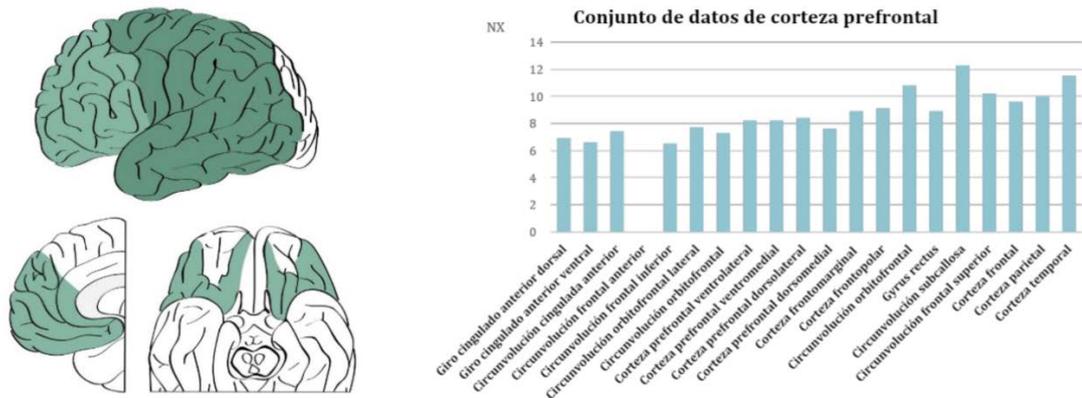


Figura 9. Detección de la proteína distrofina en la corteza cerebral (Thul et al., 2017).

Además de las áreas cerebrales, la proteína distrofina se expresaría en otros órganos. La falta de distrofina, según los datos consultados en *The Human Brain Atlas*, afectaría al tejido muscular, al tracto digestivo, al tracto gastrointestinal, entre otros tejidos afectados en menor medida en los pacientes.



# **Capítulo 2.**

# **Investigaciones**



Los primeros estudios al respecto, tanto de imagen cerebral como post mortem, informaban de resultados poco consistentes. Dubowitz y Crome (1969) investigaron los cerebros en la autopsia de 21 casos de DMD y encontraron sólo un caso de peso cerebral anormal y dos casos en los que había "anomalías histológicas sorprendentes", llegando a la conclusión de que la DMD no está asociada con ninguna anomalía macroscópica o histológica del cerebro. Bresolin et al. (1994) de manera similar, y con una muestra de cuatro sujetos, no encontraron cambios focales o generalizados en estudios de imagen.

### **1. Evidencia histológica de patología en SNC.**

Investigadores como Rosman et al. (1970), Jagadha et al. (1988) y Itohet et al. (1999) fueron los primeros en informar de anomalías cerebrales en pacientes DMD. Entre las anomalías observadas se encontraban la pérdida neuronal, heterotopias, gliosis, ovillos neurofibrilares, pérdida de células de Purkinje, anomalías dendríticas (longitud, ramificación e intersecciones), arquitectura

desordenada, astrocitosis y vacuolación perinuclear. Posteriormente, Doorenweerd et al. (2014), observaron en los pacientes DMD que el total del volumen cerebral, el volumen de materia gris y la anisotropía fraccional de materia blanca era menor, así como mayor media de materia blanca y difusividad radial que los controles sanos.

Sobre el posible fenotipo y las características histológicas, Thangarajh et al. (2018), concluyen que es probable que la distrofina tenga un papel más amplio en el desarrollo y la función del cerebro. En un análisis post mortem de 13 cerebros DMD, estos investigadores, encontraron que la longitud y la ramificación dendríticas eran anormales, lo que sugería que la distrofina podía ser importante para la correcta morfología neuronal. Según los mismos autores, así como el equipo de Daoud (2009), las manifestaciones neurobiológicas en la DMD se deberían en parte a la pérdida de distrofina de longitud completa (dp427) e isoformas de distrofina truncada (dp260, dp140 y dp71) en el cerebro. Estas isoformas derivan de promotores alternativos específicos del cerebro que utilizan exones específicos como el dominio N-terminal y son los siguientes: exón 1 para dp427, exón 30 para dp260, exón 45 para dp140 y exón 63 para dp71.

La ausencia de isoformas de distrofina específicas en el cerebro afecta el desarrollo de éste, encontrándose un menor volumen de materia gris y la alteración de sustancia blanca, detectados en individuos con mutaciones posteriores al exón 45. En la siguiente figura se representan los 79 exones y los diversos promotores.

En la figura 10 se observa la organización genómica del gen de la distrofina, ubicado en Xp21. Las líneas verticales negras representan los 79 exones del gen de la distrofina distribuidos en alrededor de 2 · 5 millones de bases. Las flechas indican los diversos promotores: en particular son los promotores del cerebro (B), del músculo (M) y de Purkinje (P); R, B3, S y G representan los promotores Dp260 (retinal), Dp140 (cerebro), Dp116 (células de Schwann) y Dp71 (general).

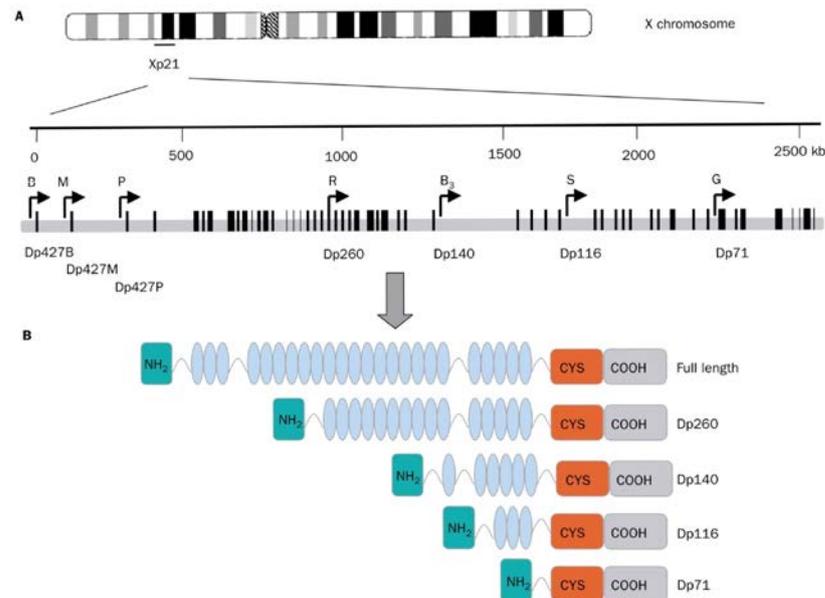


Figura 10. Organización genómica del gen de la distrofina (Muntoni et al., 2003).

Muntoni et al. (2003), refieren que la DP 140 se expresa en los tejidos del cerebro, la retina y los riñones. De forma más detallada, Doorenweerd et al. (2017), reportan que la Dp140 se expresa en el cerebro fetal, con alta expresión en las etapas fetales temprana y media, decreciendo la expresión desde la etapa fetal tardía en adelante. La Dp140 se expresaría en el cerebelo y la corteza cerebral en la edad adulta media. Según los autores, la función de la isoforma Dp140 mostraría un papel adaptado hacia la guía de exones y la actividad del factor de transcripción, así como la diferenciación neuronal, que son procesos tempranos del neurodesarrollo. Por tanto, según lo propuesto por los términos de ontología génica, la ausencia de Dp140 puede conducir a una morfología anormal del tracto del sistema nervioso según lo propuesto por los términos de ontología génica que podría explicar la microestructura alterada de la materia blanca detectada en resonancia magnética en los estudios del mismo autor en 2014. En diversos artículos consultados, se hace referencia a la modificación o a la actividad del factor de transcripción de la cromatina, sugiriendo un papel en las vías de transcripción genéricas. Las mutaciones en genes involucrados en la remodelación de la cromatina están fuertemente asociadas a TEA, como describe Krumm et al. (2014).

La isoforma Dp71, se detectó según Muntoni et al. (2003), en la mayoría de

los tejidos no musculares, incluido el cerebro, retina, riñón, hígado y pulmón y está presente en el corazón. La expresión de Dp71 + Dp40 es alta durante las etapas fetales y permanece alta después del nacimiento y más tarde en la vida adulta, muestra poca especificidad regional. En este estudio los niveles de expresión más altos de DMD se encontraron en el hipocampo (región CA4 y CA2) y la amígdala (complejo basolateral, el lado de entrada de la amígdala que recibe información de la corteza prefrontal, implicada en el comportamiento complejo; y núcleo lateral que recibe información del neocórtex, tálamo e hipocampo). Dp71 + Dp40 también se asociaron con la vasculatura cerebral y el desarrollo de vasos sanguíneos. Los estudios demostraron un flujo sanguíneo cerebral alterado en la DMD, pero los modelos de ratón utilizados en estos estudios no tenían mutaciones que predijeran que afectaría a Dp71 de Dp40. Muntoni et al. (2003), aportan que la isoforma Dp260, se expresa en altas concentraciones en la retina, coexistiendo con isoformas de longitud completa del cerebro y músculo. Por tanto, el momento y la localización de la expresión de isoformas de distrofina humana proporcionan información sobre el fenotipo cognitivo de la DMD.

Hemos descrito la patología a nivel estructural e histológico, no obstante, los estudios de metabolismo cerebral nos sitúan en un escenario similar en la localización de la patología estructural. Los hallazgos de Lee et al. (2002), mediante técnicas de FDG PET, fueron consistentes con los resultados de estudio previos con la misma técnica, encontraron una reducción del metabolismo regional de la glucosa en el cerebro en niños con DMD. Se mostró hipometabolismo cerebeloso en todos pacientes examinados y una participación variable de áreas corticales de localización frontal, parietal, temporal, occipital y en cerebelo. En este estudio se reflejan diferencias de grupo, mostrando anomalías en varias regiones adicionales como las estructuras temporales mediales, corroborando la afectación descrita en otras investigaciones de la misma índole. Estas estructuras estarían comúnmente afectadas en los pacientes DMD, sin embargo, los investigadores plantean la hipótesis de que las variaciones del metabolismo anormal de la glucosa pueden estar relacionadas, con factores genéticos, debido a la heterogeneidad de la enfermedad. En este mismo estudio, se encontraron disminuciones en el metabolismo de la glucosa, mostrando más

susceptibilidad en el hemisferio derecho, planteándose que la posible afectación asimétrica pueda estar relacionada con asimetrías funcionales en el cerebro masculino.

En estudios más recientes, Angelini y Pinzan (2019), reportan que los resultados sobre las diferencias morfológicas y microestructurales globales en el cerebro de los pacientes con DMD sugieren que estas diferencias surgen de una maduración cerebral alterada más que de una atrofia. En los pacientes DMB, hay menos información disponible sobre imágenes cerebrales. Esto probablemente se debe a un fenotipo más leve que caracteriza el trastorno que ha llevado a los investigadores a centrarse en la forma más grave, la DMD. Sin embargo, a pesar de los estudios de DMD, la etiología de la patología del SNC en DMD y BMD sigue sin estar clara.

El tipo de mutación, parece confirmar en los estudios de Pane et al. (2012), con una muestra de 103 pacientes de entre cuatro y seis años, la relación de los cocientes de inteligencia y el tipo de mutación. Confirmaron hallazgos de que los pacientes con DMD portadores de mutaciones puntuales mostraban un compromiso cognitivo más grave en comparación con las deleciones o duplicaciones. Encontraron que el TDAH también era más frecuentes en el grupo con mutaciones puntuales y que no había una relación clara con los corticoides.

## **2. Evidencia que vincula la ausencia de distrofina y la patología cognitiva.**

Anteriormente citado, Duchenne (1868) reportó cinco pacientes con algún grado de deterioro cognitivo, desde esta descripción de casos hasta la actualidad, se ha debatido si existe déficit cognitivo en estos pacientes. En los últimos años, el conocimiento sobre la función de la distrofina en el SNC se ha ampliado. La etiología de las disfunciones cognitivas de pacientes con distrofinopatías, han sido ampliamente investigadas, buscando una correlación genotipo/fenotipo. Los primeros estudios en relacionarlo fue Bushby (1992), que consideró que las deleciones más hacia el extremo 3' tienen una mayor incidencia de deterioro cognitivo; y Rapaport et al. (1991), que encontraron que el 70% de los pacientes

con una delección en el exón 52 tenían deterioro cognitivo. A pesar de que la función de la isoforma Dp140 aún no está clara, investigadores como Chamova et al. (2013), encontraron diferencia en el rendimiento cognitivo en pacientes con una isoforma de distrofina presuntamente intacta Dp140 frente a pacientes en los que se predijo que esta isoforma estaba ausente en el cerebro. Los datos mostraron una diferencia significativa en las habilidades cognitivas generales entre pacientes con una isoforma Dp140 intacta y pacientes cuya delección se predijo que presentarían ausencia de Dp140. La muestra de pacientes con ausencia de Dp140, se desempeñaron peor en las pruebas que miden la memoria verbal, las funciones ejecutivas y la atención en comparación con la población con la isoforma intacta.

Se han informado de déficits intelectuales globales descritos en la literatura sobre DMD, queda un debate considerable en cuanto a si existe algún impedimento selectivo en las capacidades intelectuales verbales o no verbales.

En el estudio de Hinton et al (2000), con el objetivo de determinar si los pacientes tenían un perfil de habilidades verbales y de memoria, o si solo un subconjunto se veía afectado, analizaron mediante la prueba Peabody-R una muestra de 92 pacientes (figura 11).

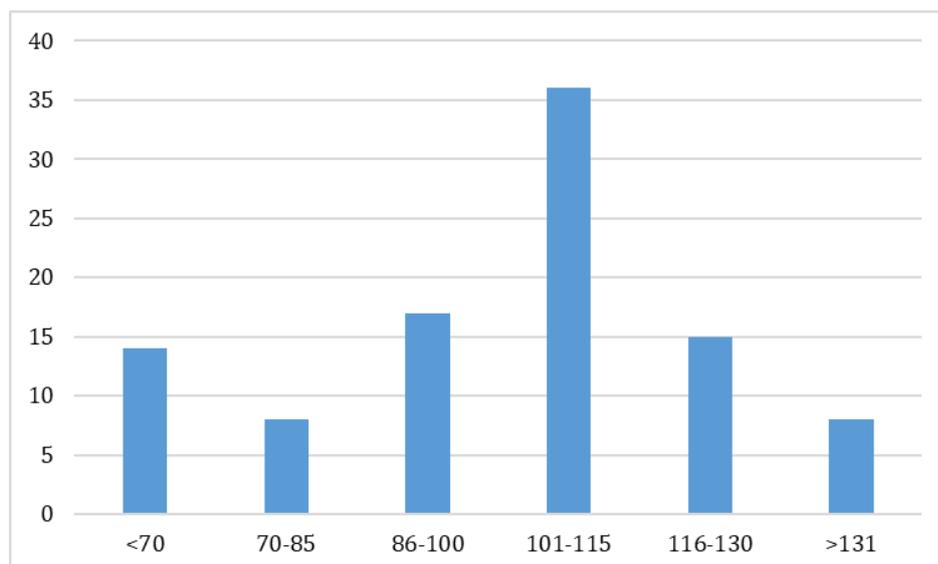


Figura 11. Histograma de las puntuaciones de CI verbal (Hinton et al., 2000).  
Nota: puntuaciones de CI verbal estimadas de los sujetos con distrofia muscular de Duchenne derivadas del desempeño en la Prueba de vocabulario de imágenes de Peabody revisada,

superpuesta a la distribución de los valores esperados para la población general.

Los 92 pacientes pasaron el PPVT-R, como esperaban los autores, el rango de puntajes fue excelente, desde menos de 40 (el puntaje estandarizado mínimo del PPVT-R) a 160 (el puntaje estandarizado máximo del PPVT-R). Diez pacientes (aproximadamente el 11%) tenían una puntuación estándar de  $\leq 70$ . Para los 82 pacientes restantes, el coeficiente intelectual verbal estimado era de más de 70. El examen de los datos recopilados sobre los sujetos con función intelectual "normal" (rango de CI verbal estimado, 71 a 160) indicó que existía un perfil neuropsicológico específico, independientemente del nivel intelectual general. Estos datos presentan una clara evidencia de un perfil cognitivo específico asociado con la DMD. Los niños con DMD se desempeñaron peor en las pruebas de rango de dígitos, comprensión verbal y memoria de historias en relación con sus otras habilidades verbales y de memoria. Además, este hallazgo fue consistente en todos los niveles de función intelectual general, lo que sugiere que el patrón de fortalezas y debilidades cognitivas se encuentra entre todas las personas con DMD, independientemente de su inteligencia general. Smith et al. (1990) en un estudio con niños DMD menores de 6 años observaron que tenían un retraso global del desarrollo, particularmente severo en las áreas del lenguaje y motoras, y mostraban una leve mejoría con la edad. Más recientemente, Hinton et al. (2000) informaron que, independientemente del coeficiente intelectual, en una muestra de 80 niños con DMD, había un perfil cognitivo específico, caracterizado por un rendimiento deficiente en la extensión de los dígitos, el recuerdo de historias y la comprensión.

Atendiendo a las diferentes funciones cognitivas, diversos autores analizan la función atencional desde diferentes perspectivas, encontrando procesos deficitarios. De Moura et al. (2009), evaluaron la atención visoespacial mediante pruebas de Posner, pruebas que indicaron la existencia de déficit de atención en individuos con DMD. Concluyen que hubo una triple interacción (figura 12).

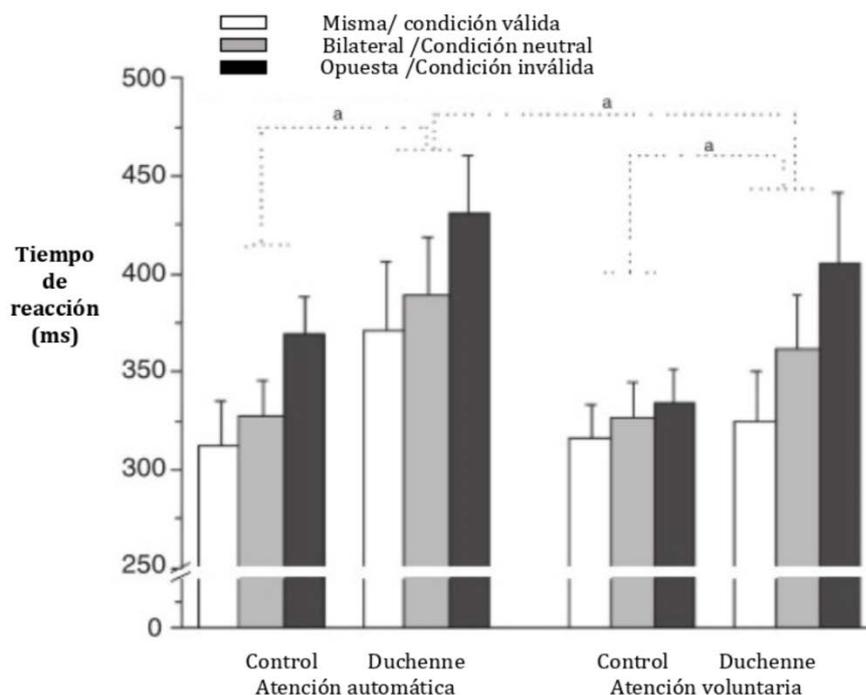


Figura 12. Tiempo medio de reacción para grupos DMD (De Moura et al., 2009).

Nota: tiempo medio de reacción para los grupos de distrofia muscular de Duchenne y de comparación en las pruebas de atención automática y atención voluntaria.

En el análisis post-hoc mostró que el tiempo de reacción fue más largo en individuos con DMD que en individuos de comparación para las mismas condiciones, opuestas y bilaterales, y también para las condiciones neutrales e inválidas. Para la condición válida, el tiempo de reacción no difirió entre los dos grupos. El análisis de costo-beneficio mostró un efecto principal de grupo y tipo de efecto. Los participantes con DMD presentaron un mayor efecto intencional, que los individuos de comparación. Por tanto, el costo fue mayor que el beneficio.

Encontraron que, en la prueba de atención automática, ni el beneficio ni el costo de la orientación espacial de la atención difirieron entre los individuos con DMD y el grupo de comparación. En la prueba de atención voluntaria, aunque no hubo un beneficio o costo significativo de la orientación espacial de la atención para los individuos de comparación, se encontró que ambos efectos eran muy grandes para los participantes. Además, los participantes cometieron un mayor

número de errores de inversión en la condición de invalidez que los individuos de comparación.

Según De Moura et al. (2009), estos resultados indican que la atención voluntaria pero no la atención automática se ve perturbada en la enfermedad.

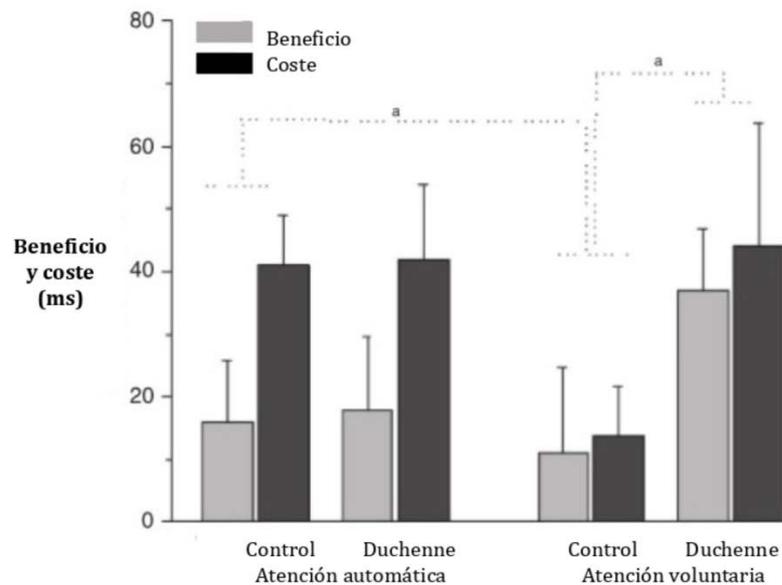


Figura 13. Beneficios y costos medios atencionales (De moura et al., 2009).

Los datos de la figura 13, del estudio de De Moura et al. (2009), nos muestran los beneficios y costos medios producidos por estímulos primarios y claves para la comparación y los grupos de DMD en las pruebas de atención automática y atención voluntaria.

Cabría señalar investigaciones como la de Cotton et al. (2001), utilizando pruebas de modalidad de dígitos; o más recientemente, Cyrulnick et al. (2008), utilizando el subtest de atención visual (búsqueda visual), en el que los pacientes DMD, obtenían peores resultados. Concluyen que la deficiencia de distrofina podría explicar la aparición de una maduración más lenta de los sistemas neuronales que controlan la atención voluntaria, así como otros mecanismos cognitivos, en los niños y adolescentes con DMD.

Varios estudios han demostrado mediante el uso de baterías de neurodesarrollo, el fenotipo neuro-psiquiátrico de la DMD. Entre ellos, el equipo de Ricotti et al. (2016), que reconocen que el cerebro se ve afectado por la falta

de distrofina y que la disrupción de las isoformas cerebrales Dp140 y Dp71 se asocian con mayor frecuencia con puntuaciones de CI más bajas. En referencia a las funciones lingüísticas, Billard et al. (1998), refieren que aproximadamente un tercio de los niños con DMD tienen puntajes de CI verbal por debajo de 70, mostrando retraso. Según el investigador, las deficiencias afectan tanto a la receptividad como a la expresividad de habilidades lingüísticas, con alteraciones en la comprensión auditiva, el conocimiento fonológico y el lenguaje, observando posteriormente retraso en adquisición de la lectura, que se ha atribuido en parte a una forma de dislexia del desarrollo.

En niños de menor edad, Whelan (1987), Billard et al. (1998) y Cotton (1998), describen que muchas habilidades del lenguaje están intactas en los niños con DMD. Los mismos autores han demostrado que la comprensión de una sola palabra es fuerte, al igual que la expresión de una sola palabra o la denominación de imágenes, aunque es menor en los niños más pequeños con DMD.

Otros autores como Chamova et al. (2013), narran que la afectación se daría más verbalmente que la inteligencia no verbal, observando la alta incidencia de dificultades de aprendizaje. La mayoría de los estudios sugieren que, la inteligencia verbal es particularmente susceptible de deterioro en ausencia de distrofina cerebral. Aunque el trabajo de Cotton et al. (2005) sugiere que la discapacidad verbal puede disminuir con el tiempo, esto no se puede verificar sin estudios longitudinales que documenten la trayectoria de desarrollo del funcionamiento intelectual en esta población. En un estudio con 50 pacientes DMD de edades comprendidas entre 6 y 14 años y pacientes de muestra control, Hinton et al. (2007) observaron que, los dos grupos diferían significativamente en sus habilidades lingüísticas. Demostraron que, en el desempeño del test CELF-3 (Evaluaciones clínicas de los fundamentos del lenguaje), el MANCOVA de los dos grupos fue significativo teniendo en cuenta la edad ingresada como covariable. Las comparaciones por pares entre grupos indicaron diferencias en solo dos subpruebas: conceptos e instrucciones (diferencia media = 4,23,  $F [1,47] = 7,13$ ,  $p = 0,011$ ) y recuperación de frases (diferencia media = 11,40,  $F [1,47] =$

8,72,  $p = 0,005$ ). Curiosamente, difiriendo de otras investigaciones, en el estudio de Hinton et al. (2007), en la prueba de memoria verbal CVLT-C (Prueba de aprendizaje verbal de California - Versión para niños), los niños con DMD no tuvieron dificultad. Las puntuaciones de los niños no difirieron de los valores normativos ni de ninguno de los grupos de comparación; y en los índices de recuerdo a corto, largo plazo y de reconocimiento, así como en los estilos y estrategias de aprendizaje, no hubo evidencia de desempeño deficiente en comparación con los controles emparejados por la familia o por discapacidad.

La función mnésica, ha sido ampliamente estudiada en los pacientes DMD por su asociación a áreas temporales. Whelan (1987), observó deficiencias en la memoria, ya que se desempeñaron mal en las pruebas de memoria verbal y no verbal inmediata en comparación con su desempeño en otras pruebas cognitivas. Este resultado fue consistente con los hallazgos de Ogasawara (1989), encontrando poca habilidad en tareas de memoria verbal y Anderson et al. (1988), que mostraron evidencia de déficits en memoria verbal inmediata y memoria visual. Billard et al. (1998), aportan que los rendimientos deteriorados de la memoria a corto y largo plazo se informan en la bibliografía consistentemente e incluyen defectos recuerdo, memoria de trabajo, capacidad de memoria y habilidades visoespaciales. Más recientemente, los estudios de Hinton et al (2000), en una muestra de 80 pacientes, vieron un peor desempeño en tareas de memoria de historias, memoria de dibujos aprendizaje verbal y aprendizaje visual. Los mismos autores, en una publicación en el 2001, realzan la importancia del perfil cognitivo caracterizado por un déficit selectivo de memoria de trabajo verbal, los resultados de este estudio sugieren que la DMD puede afectar el "bucle fonológico" propuesto necesario para el desarrollo óptimo de la memoria de trabajo verbal.

En trabajos posteriores, estos autores utilizaron otra terminología para describir el déficit cognitivo característico en la DMD, refiriéndose a él como un problema que afecta la memoria verbal inmediata o espacio verbal limitado, en lugar de su descripción anteriormente citada, de un déficit específico en la

memoria de trabajo verbal. El cambio se produjo ya que las dificultades fueron aparentemente en las pruebas que requieren retención a corto plazo de información verbal (ya sea o no manipulación en línea de esa información en la memoria de trabajo). En los estudios de Ricotti et al. (2016), el índice de memoria se vio, en promedio, fuertemente afectado.

Las funciones ejecutivas, según estudios en neurociencia básica, es la última función cognitiva en desarrollarse. Esta función, se reporta como deficitaria en los diferentes estudios consultados. Thangarajh et al. (2018) y Ricotti et al. (2016) estudiaron la memoria de trabajo mediante subtest como el *span* de dígitos, obteniendo los pacientes DMD puntuaciones significativamente más bajas que el grupo de sujetos control. Según el autor, el déficit en la memoria de trabajo (MT) es un perfil neuropsicológico característico en la DMD. La importancia de MT en la capacidad intelectual se debe a su efecto sobre la regulación de la atención y la función ejecutiva. Los autores concluyen que, los déficits cognitivos específicos se correlacionan con el genotipo en individuos con DMD, destacando el papel fundamental de las isoformas de distrofina específicas del cerebro en las manifestaciones neurobiológicas de esta enfermedad. La pérdida de múltiples isoformas de distrofina específicas del cerebro en individuos con DMD podría aumentar acumulativamente la carga de los déficits cognitivos. Los datos de este estudio sugerían que, mutaciones específicas en DMD podrían alterar la fisiología del desarrollo de redes neuronales, afectando a la MT y a la reserva cognitiva. Battini et al. (2017), en un estudio sobre el rol de las FFEE, confirmaron que los niños con DMD habría un claro déficit en aspectos específicos del funcionamiento ejecutivo como la memoria de trabajo y la inhibición que se asocian a dificultades en tareas que requieren planificación y dirección de objetivos, así como de comportamiento orientado. En el estudio de Battini et al. (2017), se utilizaron tareas para evaluar las funciones ejecutivas, como el Test Torre de Londres y la subprueba de inhibición de la batería NEPSY-II. El peor desempeño se observó en la tarea de inhibición (con una puntuación media = 5,98; *DE* = 4,14) de la batería NEPSY-II, en la Torre de Londres (TOL) el peor desempeño se observó en la "puntuación total de respuestas correctas" (puntuación media = 39,98 *DE* =

17,77), especialmente en "número de movimientos" (media = 74,35; DE = 17,36) y "violación de las reglas" (puntuación media = 82,42; DE = 21,83).

La prueba Token se ha utilizado en algunos de los estudios para medir las puntuaciones en los procesos de FFEE. Hinton et al. (2001), sugieren que el bajo rendimiento podría deberse a la atención de modalidad auditiva. En este mismo estudio, los autores haciendo referencia a la teoría de Baddeley (2010), sobre la memoria de trabajo y el almacén fonológico, compararon los pacientes DMD con sus hermanos, observándose que los DMD tenían más dificultades que el grupo control al recordar historias, repetir dígitos atrasados y seguir declaraciones verbales largas, según los autores, debido a una incapacidad para mantener toda la información fonológica en su almacén inmediato.

La aportación de déficits en las funciones cognitivas de las investigaciones presentadas, nos pueden dar un perfil cognitivo de desarrollo de la patología. El equipo del Dr. Mercuri, profundiza en los procesos cognitivos que pueden estar mermando el desarrollo óptimo de la función. Battini et al. (2018), atribuyen un posible papel prominente del cerebelo en la cognición respaldado por hallazgos clínicos que son compatibles con participación de éste. La compleja función de las vías de proyección desde el cerebelo a corteza prefrontal, involucra estructuras tanto corticales como subcorticales. Estas estructuras, según Schara et al. (2015), van desde los ganglios basales al tálamo, cíngulo anterior o corteza prefrontal obteniendo respuesta *bottom-up* como *top-down*. Cuando hay una disfunción de estas vías, Schmahmann, et al. (1998), afirman que existe un aumento de diferentes grados de deficiencias en el lenguaje, en la función visoespacial, en la flexibilidad mental, en la velocidad de procesamiento de la información y modulación de la atención, además de afectar la capacidad del paciente para controlar muchas tareas automáticamente. Siguiendo con las investigaciones del grupo del MD, PhD Mercuri, en el estudio de Battini et al. (2018), evaluaron un grupo de pacientes DMD en edad pediátrica sin afectación cognitiva. Estudiaron las habilidades verbales, la discriminación auditiva, denominación, razonamiento visoespacial, atención y memoria mediante distintas batería y test. Los resultados

confirmaron que algunos aspectos de la función cognitiva a menudo están deteriorados incluso en niños con DMD sin problemas intelectuales. En las pruebas que utilizaron para medir memoria de trabajo y planificación, como la prueba Torre de Londres y WISC IV, los pacientes obtuvieron puntuaciones más bajas que en el grupo control. También se encontró un deterioro significativo en otros dos componentes del funcionamiento ejecutivo (inhibición y cambio de respuesta) medido mediante subpruebas de la batería NEPSY-II. La falta de puntuaciones por debajo de los baremos en los ítems del WISC IV, que evaluaban la velocidad de procesamiento, confirmó la ausencia de un posible déficit atencional en estos pacientes. La autora plantea la hipótesis de que las anomalías observadas son el resultado de la interrupción de una red mediada por la corteza prefrontal y sus conexiones neuro-anatómicas como parte de la conocida conectividad del circuito cerebelo-talámico- cortical. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los niños con DMD corren el riesgo de deterioro de algunos aspectos de la cognición, incluso en ausencia de una discapacidad intelectual global.

Es de especial importancia para un buen funcionamiento cognitivo, la velocidad de procesamiento de la información que recibimos y la integración de ésta. Respecto a ello, hay estudios como el de Ricotti et al. (2016), que miden mediante el índice de capacidad general de la batería WISC-IV, cómo las funciones están influenciadas por la velocidad de procesamiento de los sujetos. Concluyen que es común encontrar déficits en la velocidad a la que procesan los pacientes. En este mismo estudio, se estimó que los pacientes tenían puntuaciones por debajo de 70, considerándose discapacidad intelectual, los pacientes presentaban un lenguaje demasiado severo y retraso en el desarrollo, así que los clínicos tuvieron que servirse de notas para completar la prueba. Es un requisito fundamental, la integración de los estímulos que recibimos, sea cual sea la modalidad de presentación. Hinton et al. (2001) informaron de fallos en la integración de componente visual que podía afectar a la integración de estímulos visuales y de integración práxica.

Hemos hecho referencia al tipo de afectación y al modo de presentación durante la etapa del desarrollo, Chamova et al. (2013), describen que el deterioro cognitivo no es progresivo y no se correlaciona con la etapa o la gravedad de la enfermedad.

En cuanto a la cognición social, en el estudio de Hinton et al. (2007), en una muestra de 50 pacientes, el grupo DMD se desempeñó consistentemente peor en el nivel de Reconocimiento de Afecto en relación con otros niveles de tareas. Estos datos, según los autores, se suman al creciente cuerpo de literatura que indica que los niños con DMD tienen un perfil cognitivo y conductual selecto. Además de las deficiencias en la memoria verbal inmediata, el lenguaje y las habilidades académicas, los niños con DMD demuestran una dificultad selectiva para igualar el afecto facial. Todos los participantes con DMD cuyas puntuaciones en la escala *CBCL Social Problems*, se encontraban en el rango "clínicamente significativo" estaban en el grupo que obtuvo un peor resultado en la coincidencia de Afecto que de Cara, por lo tanto, entre los niños con DMD, la falta de correspondencia afectiva se asoció con un aumento de los problemas sociales.

En relación con la sintomatología emocional y conductual, utilizando la escala CBCL de problemas sociales, Ricotti et al. (2016), en un estudio con una cohorte de 87 pacientes DMD, se informó que alrededor de una cuarta parte (n = 21) presentaba rasgos ansiosos y/o depresivos (internalización de problemas), y aproximadamente 13 pacientes de la muestra, puntuaron en el rango clínico para externalizar problemas de comportamiento (pacientes con conductas agresivas, hiperactivas y/o desobedientes). Los rasgos clínicos eran comunes en pacientes con mutaciones en el extremo 30 del gen. Se informó que el 37% de la muestra no tenía síntomas psiquiátricos.

### **3. Evidencia bioquímica de afectación en SNC.**

Utilizando la técnica Tomografía por Emisión de Fotón Simple (SPECT), Suzuki et al. (2017) observan una disminución en GABAA-R en la corteza prefrontal de pacientes DMD. Los resultados del estudio neuropsicológico de los pacientes son

compatibles con los hallazgos en otras investigaciones anteriormente descritas, indicando disfunción orientada a la corteza prefrontal. Ésta anomalía es más pronunciada en pacientes adultos mayores con DMD que en adultos jóvenes. En este estudio, el declive de la función del lóbulo prefrontal se puntualiza como un componente importante del espectro clínico de pacientes con DMD.

En estudios inmunocitoquímicos, se indica que el sistema GABAérgico juega un papel clave. Los ratones mdx deficientes en distrofina muestran una reducción en el número y tamaño de los grupos de GABAA-R, así como menos receptores funcionales.

#### **4. Evidencia histológica. Experimentación en modelos animales.**

El ratón mdx es un modelo murino de DMD que carece de la proteína distrofina de longitud completa, pero conserva todas las isoformas de distrofina más pequeñas, incluida la Dp71. Muntoni et al. (1991) fueron los primeros en informar un déficit cognitivo en el ratón mdx. Se encontró que los ratones de 16 a 22 semanas de edad tenían una discapacidad en el aprendizaje de evitación pasiva. En estudios realizados en ratones, la falta de Dp427 se asocia con una reducción agrupación de receptores, lo que perjudica la transmisión GABAérgica de la amígdala. El deterioro cognitivo fue caracterizado además por Vaillend et al (1995), quienes encontraron que los ratones mdx no parecían tener un deterioro en la adquisición de tareas o en la memoria procedimental, sino que olvidaban la información recién aprendida más rápidamente que los controles. Más recientemente, Sekiguchi et al. 2009, describen comportamientos defensivos emocionales en ratones mdx, en este estudio realizados en laboratorio, se concluye que las respuestas defensivas condicionadas e incondicionadas motivadas por el miedo se alteran en los ratones mdx, mientras que las respuestas motivadas por la ansiedad, no cambian. En el estudio de Brandão et al. (2008), al que hacen referencia en el estudio, detallan que las estructuras subcorticales, amígdala y el hipocampo, tienen la función de modular el sistema de aversión, y resaltan la función de la amígdala ya que es importante para el

aprendizaje de asociación, necesario para el miedo condicionado. En términos de actividad sináptica GABAérgica anormal en la amígdala, la alteración de las respuestas defensivas condicionadas e incondicionadas motivadas por el miedo en ratones mdx, es consistente con los hallazgos del grupo de Sekiguchi, ya que la inhibición GABAérgica local es uno de los factores cruciales que regulan la actividad del circuito neuronal de la amígdala.

Es de interés el hallazgo de Sesay et al. (1996) que el ratón mdx, y el ratón mdx 3cv (que carece de distrofina de longitud completa, así como de la isoforma de distrofina más pequeña Dp71) no eran diferentes de los controles en tareas de discriminación espacial. Recientemente, la investigación de las anomalías estructurales en el SNC se ha extendido al nivel del receptor. Knuesel et al. (1999) encontraron la co-localización del canal GABA A con distrofina en el cerebelo y el hipocampo del ratón. En el cerebelo y el hipocampo de ratón mdx hubo una marcada reducción de los grupos de GABA A, pero no en el cuerpo estriado, que normalmente no contiene distrofina. Se observó que esta disminución en la agrupación era particularmente llamativa alrededor del soma de las células cerebelosas de Purkinje. Tanto en el cerebelo como en el hipocampo, el número (pero no el tamaño) de los grupos de GABA A se redujo en aproximadamente un 50%.

El papel de la distrofina en la regulación de la maquinaria molecular de las sinapsis centrales, ha sido descrito por Krasowska et al. (2014). La agrupación de receptores de neurotransmisores en las sinapsis inhibitoras, que repercute en la transmisión sináptica, es de particular importancia. El estudio muestra que los modelos de ratón en los que la distrofina se deleta constitutivamente presentan un patrón complejo de alteraciones en la ubicación de proteínas asociadas con los elementos presinápticos y postsinápticos de las sinapsis inhibitoras, así como con aquellas proteínas ubicadas en los terminales axónicos de áreas específicas. Los datos sugieren que, en ausencia de distrofina, existe una reordenación de la maquinaria molecular que subyace al patrón espacio-temporal preciso de la transmisión sináptica GABAérgica dentro del subcampo

CA1 del hipocampo. Esto podría conducir a un desequilibrio en la coreografía de la actividad de la red celular que subyace en aspectos destacados de la función del hipocampo, como el aprendizaje y la memoria, contribuyendo así al deterioro cognitivo asociado con las mutaciones de distrofina que conducen a DMD. Por tanto, los cerebros de los pacientes con DMD pueden tener una alteración funcional significativa en los sistemas GABAérgicos, es probable que una disminución en la función superior en pacientes con DMD pueda ser multifactorial. A nivel estructural, el equipo Carretta et al. (2001), proporcionó evidencia de pérdida de materia gris en la corteza motora de pacientes con DMD, además, encontró que la anomalía funcional es más extensa que la estructural, lo que indica que el índice funcional podría ser más sensible. Los análisis de Tracey et al. (1996) de subgrupos mdx, mostraron que los sujetos DMD\_Dp140(-) contribuyeron más a las diferencias de volumen de materia gris y tuvieron un peor desempeño en el procesamiento de la información.

Aunque hay una amplia investigación con modelos animales, podemos encontrar en la literatura discrepancias en cuanto a expresión de fenotipo en animales y humanos. Doorenweerd et al. (2017), ilustran diferencias en la expresión de isoformas de distrofina entre cerebros humanos y de ratón, y destacan la importancia de mapas completos de expresión en cerebros de ratones y humanos para una mejor traducción entre experimentos con animales y condiciones humanas en las que está implicado el gen DMD.

# **Capítulo 3.**

## **Estudio de la cognición.**



El interés por el estudio científico del niño/a evolucionó durante el s. XX, siendo G. Stanley Hall (1844-1924), uno de los psicólogos americanos más influyentes, considerado el fundador de este movimiento. El mismo autor, junto con Arnold Gesell (1880-1961) desarrollaron teorías basadas en ideas evolutivas, considerando el desarrollo del niño como series de acontecimientos determinados genéticamente. Darwin (1877) y William Preyer en (1882-1888) contribuyeron a los primeros registros de la conducta en bebés, estableciendo pautas para hacer observaciones.

### **1. Visión general.**

En los comienzos del estudio científico normativo con niños de temprana edad, Hall y Gesell describieron los aspectos del desarrollo recogiendo hechos objetivos sobre los niños. Utilizando el método de la investigación normativa, en el que las medidas de conductas se toman de una muestra de niños elevado y se calculan las medias para representar el desarrollo típico del niño, construyeron

cuestionarios detallados preguntando a niños de diferentes edades. Gesell dedicó la mayor parte de sus estudios a recoger información normativa detallada de la conducta de bebés y niños, proporcionando descripciones de logros motores, conductas sociales y características personales (Gesell y Ilg, 1949).

Se considera a James Mark Baldwin (1861-1934), como el primer teórico del desarrollo. Defendió que el conocimiento de los niños de su mundo físico y social se desarrolla a través de una secuencia de etapas, comenzando con el patrón más simple de conducta de un recién nacido y terminando con la capacidad del adulto de pensar (Cairns, 1992). Baldwin, otorgó la misma importancia tanto a la naturaleza como a la crianza. Postulando que a medida que avanza el desarrollo el niño y su ambiente social se influencia mutuamente.

Hay grandes periodos en la correlación entre maduración cerebral y adquisición de las funciones cognitivas. Según la teoría constructivista del desarrollo de Piaget (1952), habría periodos de cambios en el cerebro del niño en el que se presupondría que se dan ciertas funciones a consecuencia de las fases del desarrollo cerebral, estos son:

- Etapa sensoriomotora, que se da en la primera infancia de 0 a 2 años.
- Etapa preoperacional, en edad preescolar de 2 a 6 años.
- Etapa de operaciones concretas, durante el periodo escolar de 6 a 12 años.
- Periodo de 12 años a 20 años en el que se desarrollarían las operaciones formales, durante la adolescencia.

En pacientes DMD/DMB estos periodos son críticos en función de la edad de aparición y de la alteración genética que padezcan.

La psicóloga Laura Berk (1999), en su manual de Desarrollo del niño y del adolescente, relata que las funciones cognitivas acontecen durante el desarrollo cerebral. Describe que la sustancia gris cortical sufre cambios durante la maduración cerebral, observándose alrededor de los cinco años un descenso

generalizado en áreas sensoriomotoras y occipitales. Siguiendo la cronología, en torno a los 10-11 años comienza el refinamiento de las áreas parietales y a los 11-12 años comenzarían las frontales. El volumen de sustancia gris temporal inferior desciende alrededor de los 15-16 años, retrasándose el proceso hasta los 20 años en zonas prefrontales (zonas que sustentan procesos como el control de inhibición impulsos, planificación o toma de decisiones) y en zonas de asociación terciaria como el giro temporal superior. Disminuye también en los ganglios basales (control de los movimientos, también funciones cognitivas superiores como el control atencional o la regulación afectiva al ser un importante centro de control de impulsos, tanto motores como cognitivos y emocionales) durante la adolescencia en niños. Por otra parte, Fischer et al. (1996), reportan que estructuras como la amígdala aumenta significativamente su volumen en niños.

En general, Olivé (2001) menciona que en el periodo preescolar continúa la maduración en áreas de asociación secundarias y sus conexiones. La adquisición de funciones cognitivas específicas y de mayor complejidad, son facilitadas por los hitos en el desarrollo cerebral, el aumento de la comunicación interhemisférica por la maduración del cuerpo calloso, el inicio de la maduración prefrontal y sus conexiones con áreas temporo-mediales. Durante el periodo preescolar, de 2 a 6 años, Cruz et al. (2012), observan un aumento de la capacidad de sostenimiento de la atención, habiendo relación lineal entre edad y tiempo de mantenimiento. A medida que el niño crece va pasando de la dependencia exterior al control interno y voluntario (al mejorar la capacidad de inhibición) relacionándose con mayor conciencia social y cambios en la motivación, que son dependientes de la experiencia. En esta misma etapa, Gathercole (1998), afirma que es evidente la mejora de la memoria emocional y, posteriormente, autobiográfica; así como el inicio del uso de estrategias de codificación y recuperación. Se hace un mayor uso de operaciones mentales y clasificaciones, estimulando la capacidad de memoria de trabajo. Haciendo referencia al lenguaje, Narbona et al. (2012), describen que se denota un aumento del vocabulario y el dominio gramatical. Durante esta época se inician los aprendizajes relacionados con la lectura. La función ejecutiva es la función cognitiva que acontece, más

tarde, por la maduración frontal, durante esta época aparecen los primeros indicios de previsión, planificación e inhibición simple. Portellano et al. (2005), puntualiza que la autorregulación emocional y aparición de la teoría de la mente, suelen ir de la mano de las funciones ejecutivas, a consecuencia de la maduración de las áreas cerebrales que las sustentan. A nivel cognitivo, incipientes funciones como: atención, memoria, motivación o autocontrol se convierten en fundamentales para los nuevos retos del aprendizaje escolar.

Hemos descrito algunos de los cambios a nivel general, Hernández-Muela et al. (2004) aportan a nivel más específico los cambios que hacen posible el buen funcionamiento de la cognición. Éstos mecanismos son la maduración de áreas terciarias y las conexiones con secundarias, el máximo desarrollo de la sustancia blanca, el final de la poda sináptica occipital entre los 7 y 9 años, el máximo volumen de la sustancia gris parietal (10-11 años) y frontal (11-12 años), el incremento brusco de actividad en zonas prefrontales e integración de conexiones a larga distancia, la tasa metabólica elevada (hasta 9 años) y el inicio de la disminución en la tasa adulta (16-18 años).

Santrock et al. (2006), detallan que en el periodo escolar se contempla que los niños entre 6 y 12 años, se caracterizan por la amplia mielinización y por la concentración de neurotransmisores. La velocidad de procesamiento aumenta haciendo mejorar la capacidad de automatización y el incremento en la capacidad de manejo de información de diversas áreas del cerebro simultáneamente. En torno a los 7 años, se consolida la atención sostenida y se adquiere percepción de formas complejas e integración de sus partes. Al final del periodo, a los 9 años, los niños dominan el procesamiento gestáltico. En esta misma etapa de desarrollo, aparecen estrategias de memoria espontáneas (7-8 años), y hay una mejora de la memoria de trabajo a partir de los 10 años. A nivel lingüístico, mejora la sintaxis, el vocabulario y los matices contextuales, que ayudan a interiorizar aprendizajes y a consolidar la lectoescritura.

La maduración de los sistemas atencionales, según Portellano et al. (2007), es de especial importancia para el buen manejo de estímulos externos. Entre los

9 y los 12 años, sucede la maduración de los procesos de control atencional (SAS), implicando una mejoría en atención selectiva compleja. A los 12 años el nivel sería cercano al del adulto, aunque persistirán diferencias en rendimiento y ejecución y debido a la inmadurez del circuito frontoestriatal, el control inhibitorio será más deficitario. La mejora en atención alternante y dividida y la aparición del pensamiento operacional (lógico), se harán más evidentes, implicando mejoras en la resolución de problemas.

Las funciones superiores mejoran, y se observa que los procesos de inhibición y la modulación de respuestas tienen una notoria especialización, adquiriéndose la capacidad de metacognición (8-9 años). Algunos factores emocionales como la cognición social y el autoconcepto se dan sobre los 8-9 años. Los niños tienen mayor control de su conducta y consciencia de su imagen ante los demás, entrenándose para la vida adulta.

A nivel cognitivo, se perfeccionan los procesos perceptivos y se continúan mejorando los procesos atencionales. Las regiones parietales y prefrontales encargadas de la integración sensorial, consolidan las funciones complejas como la orientación espacial topográfica. Los niveles de ejecución son similares a los del adulto en torno a los 15-16 años. Las sólidas conexiones dorsolaterales con circuitos frontoestriatales, hacen que aumente el control de la inhibición y la autorregulación; así como las conexiones límbicas, orbitofrontales y ventromediales, incrementan la regulación del comportamiento emocional y social. Estas conexiones hacen que la memoria de trabajo mejore, perfeccionando las estrategias de almacenamiento y recuperación.

Los adolescentes adquieren mayor vocabulario en la infancia tardía, según Giedd et al. (2004), se perfecciona la gramática, semántica y pragmática. Se alcanzan hitos que permiten el reconocimiento y uso de distintos códigos en función del contexto y la elaboración de mensajes implícitos. Durante este periodo se adquirirá el desarrollo completo de la fluidez verbal y no verbal, la mejora del control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva y ya en la etapa final habrá una mejora en la capacidad de autorregulación, la resolución de problemas

y la toma de decisiones (operaciones formales). Interconexiones prefrontales, estriatales y límbicas, permiten la integración y el control cognitivo de información externa e interna, cognitiva y motora, emocional y social que no terminan de configurarse hasta la edad adulta. Dolcos et al. (2011), reporta que éstas serán dependientes de la experiencia y los aprendizajes del sujeto en contextos sociales complejos, la posible relación con la existencia de impulsos en el periodo adolescente por vivir experiencias nuevas, servirían de entrenamiento y puesta a punto del sistema cerebral para la vida adulta.

La finalización de la maduración de áreas terciarias y de las conexiones recíprocas con el resto de áreas de asociación acontecen en el periodo entre los 12 y 20 años, reportan Feldman et al. (2008). El desarrollo y refinamiento de áreas parietales, temporales y prefrontales (disminución de la tasa metabólica), el desarrollo de la sustancia blanca frontal, la mielinización prefrontal, los cambios en el sistema límbico relacionados con cambios hormonales y la finalización de la poda sináptica en córtex prefrontal y en giro temporal superior, hacen que el cerebro adolescente sea tan complejo.

## **2. Desde la perspectiva de la Psicología evolutiva. Hitos del desarrollo cognitivo. Modelo teórico.**

Las grandes contribuciones teóricas del s. XX sobre la cognición humana son las desarrolladas por Piaget (1896-1980), Vygotsky (1896-1934) y la perspectiva del procesamiento de la información.

### **2.1. Teoría del desarrollo cognitivo de Piaget.**

Piaget (1952) consideró que la cognición humana era como una red de estructuras mentales creadas por un organismo activo en constantes esfuerzos para dar sentido a la experiencia. Pensaba que los niños evolucionaban a través de cuatro etapas del desarrollo, nombrados anteriormente, durante las cuáles las conductas exploratorias van siendo transformadas en inteligencia lógica y abstracta hasta la edad adulta.

Según Piaget (1952), las estructuras psicológicas específicas o esquemas cambian con la edad. En un primer momento, los esquemas son patrones de acción motora. Estos esquemas se desplazarán a un nivel basado en la acción a nivel mental, marcando la transición del pensamiento sensoriomotor al pensamiento preoperacional. Este cambio cognitivo, se da debido a dos funciones intelectuales, la adaptación y la organización, manteniéndose inalteradas a lo largo del ciclo vital. La adaptación la define como el proceso de construir esquemas a través de la interacción directa con el entorno y se constituye de dos procesos como la asimilación, parte de la adaptación en la que el mundo externo es interpretado en términos de esquemas actuales, y la acomodación, parte de la adaptación en la que los viejos esquemas son ajustados y se crean otros nuevos para producir una mejora en el ajuste con el entorno. Según Piaget (1985), los periodos de mayor acomodación son los más tempranos.

Los esquemas, ya mencionados, cambian a través de un segundo proceso llamado organización. Este proceso tiene lugar a nivel interno. Una vez los niños constituyen nuevas estructuras, empiezan a reorganizarlas, enlazándolas con otros esquemas de modo que forman parte de un sistema cognitivo cohesionado. Los esquemas, Piaget (1936/1952), alcanzan el equilibrio cuando llegan a formar parte de una red extensa de estructuras que, puede ser aplicadas al mundo que le rodea.

El modelo teórico propuesto por Piaget, comprendiendo la idea de noción de etapa como estadio, agrupa cambios cualitativos en esquemas que se producen durante el mismo periodo de desarrollo (Tanner y Inhelder, 1956). Las secuencias de estas etapas tienen dos características. En primer lugar, son invariables, las etapas emergen siempre en un orden fijo y éstas son universales (Inhelder y Szeminska, 1948/1960). A continuación, describimos en distintas secciones las etapas de desarrollo cognitivo:

- *Etapa sensoriomotora* (del nacimiento a los 2 años). Los mecanismos de aprendizaje se basan en la reacción circular, que adapta los primeros esquemas del recién nacido. Esta etapa se

divide en seis subetapas: esquemas reflejos (del nacimiento al primer mes), reacciones circulares primarias (1-4 meses), reacciones circulares secundarias (8-12 meses), coordinación de las reacciones circulares secundarias (8-12 meses), reacciones circulares terciarias (12-18 meses), combinaciones mentales (18 meses a 2 años).

- *Etapa preoperacional* (de 2 a 7 años). El cambio más elemental es el incremento de la actividad representacional. En esta etapa, los niños progresan en el desarrollo del lenguaje. Piaget mostró conformidad en que el lenguaje es el medio más flexible de representación mental, aunque no lo consideraba como responsable de formas avanzadas de cognición. Pensaba que la actividad sensoriomotora conducía a imágenes internas de experiencia, a las que luego ponían palabras (Piaget, 1936/1952). Piaget creía que, a través de la imitación, los niños practican el juego simbólico, subrayando las oportunidades que facilita la simbolización en estos esquemas y señaló su función integrativa emocional. Consideró, que, en esta etapa, la simulación permitía a los niños familiarizarse con las posibilidades de los roles sociales, proporcionando este tipo de juego, nuevas apreciaciones sobre el vínculo entre sí-mismo y la sociedad. La manifestación de la expresión simbólica, es otro de los hitos de esta etapa. Entorno a los 2 años se dan cuenta que pueden representar objetos con los lápices. Hacia los 3 años, los garabatos empiezan a ser dibujos y al reconocerlo le ponen nombre. Al mismo tiempo, la comprensión de las representaciones del espacio, son un cambio esencial que podría dar soporte al desarrollo del dibujo significativo. Un hito mayor es cuando empiezan a trazar líneas para representar los límites de los objetos. Esto permite que pueden dibujar el primer dibujo de una persona a los 3 o 4 años. (Berk, 1999). Los niños durante esta etapa, muestran una habilidad mejorada para

distinguir la apariencia de la realidad.

- *Etapa de operaciones concretas* (7 a 11 años). Piaget describe esta etapa como un punto de inflexión en el desarrollo cognitivo. El razonamiento operacional concreto es más lógico, flexible y organizado. Las operaciones lógico-matemáticas, son capacidades a adquirir durante este periodo. Una de ellas es la conservación, considerada como el único logro de mayor importancia en esta etapa. Según Piaget, en el periodo cercano al final de la niñez media, el pensamiento operacional permite a los niños categorizar con mayor efectividad, posiblemente por la consciencia de la jerarquía de clasificación. Se refiere a otra de las capacidades, como ordenar ítems en una dimensión cuantitativa, la seriación. Los niños durante este periodo, piensan de forma más organizada y lógica sobre la información concreta. Muestran una mejora en la comprensión de los conceptos espaciales, como distancias, habilidad para dar direcciones claras y mapas cognitivos bien organizados. Así como, presentan un dominio secuencial más completo del razonamiento lógico en diferentes áreas de contenido (Berk, 1999).
- *Etapa de operaciones formales* (11 años en adelante). La capacidad de pensamiento abstracto empieza en torno a los 11 años. En esta etapa, las cosas y los hechos concretos ya no son necesarios como objetos de pensamiento (Inhelder y Piaget, 1955/1958). Durante la adolescencia, llegan a ser capaces de razonamiento hipotético-deductivo. Una característica en la etapa de operaciones formales, es el pensamiento proposicional, un tipo de razonamiento operacional formal en el que los adolescentes evalúan la lógica de las afirmaciones verbales sin hacer referencia a las circunstancias del mundo real. Durante esta etapa, los adolescentes empiezan a pensar más sobre sí mismos, termino acuñado como egocentrismo

operacional formal, que es la incapacidad de distinguir las perspectivas abstractas de sí mismo y de los otros (Inhelder y Piaget, 1955/1958). Aparecen dos imágenes distorsionadas de la relación entre sí mismo y el otro, la denominada audiencia imaginaria (creencia de que son el foco de atención) y la distorsión cognitiva, fábula personal (creencia de que son especiales y únicos).

### *2.1.1. Cuestiones sobre validez.*

Aunque este modelo ha sido instaurado en psicología como un modelo válido, algunos autores plantean deficiencias como la falta de detalles en la explicación del cambio cognitivo. El hecho de que la investigación estuviera basada en una muestra limitada, llevó a muchos investigadores a cuestionar la validez de las etapas.

Los expertos coinciden en que la cognición infantil en términos generales no evoluciona por etapas como creía Piaget. Aunque los investigadores contemporáneos, no llegan a acuerdos sobre lo específico o general del desarrollo cognitivo (Bjorklund, 1995).

## **2.2. Teoría sociocultural de Vygotsky.**

En la teoría de Vygotsky, el niño y el entorno social colaboran para moldear la cognición en formas culturalmente adaptativas. De acuerdo con la teoría de Vygotsky, los niños están dotados con capacidades perceptivas de atención y de memoria básicas. Estas capacidades siguen el curso natural de desarrollo a través del contacto simple y directo con el entorno durante los dos primeros años de vida. Cuando los niños son capaces de hacer las representaciones mentales, a través del lenguaje, la capacidad de participar en diálogos sociales mientras se dedican a tareas culturalmente importantes, se intensifica. Pronto los niños empiezan a comunicarse con consigo mismos casi de la misma manera en que conversan con los otros. El resultado de ello, es que las capacidades mentales básicas son transformadas en procesos cognitivos más elevados (Berk, 1999).

Vygotsky (1934/1986), planteó que los niños se hablaban a sí mismos para auto-orientarse y autodirigirse. Vygotsky, consideró el lenguaje como el fundamento de todos los procesos cognitivos superiores, como la atención controlada y sostenida, la memorización deliberada y el recuerdo, la categorización, planificación y solución de problemas y la autoreflexión. Con la edad, sostiene que el habla autodirigida disminuye y se internaliza como habla interna silenciosa. El habla privada tendría un origen social. Vygotsky (1930-1935) creía que todos los procesos cognitivos superiores se desarrollan a partir de la interacción social. Un concepto especial, sería la zona de desarrollo próximo, refiriéndose al rango de tareas que los niños no pueden manejar solos pero que pueden lograr con la ayuda de los adultos o con sus iguales. Conforme ocupan diálogos cooperativos con compañeros más maduros, toman el lenguaje de esos diálogos, lo hacen parte del habla privada y utilizan esta habla para organizar sus esfuerzos.

Investigadores contemporáneos, les dan importancia a dos características de la teoría, la intersubjetividad y la estructuración. La intersubjetividad (Newson y Newson, 1975), se menciona como un proceso donde dos participantes que empiezan una tarea con diferentes comprensiones llegan a una comprensión compartida. La segunda característica que promueve el desarrollo infantil, es la estructuración (Bruner, 1983; Wood, 1989), refiriéndose a una cualidad cambiante del apoyo social en el curso de una sesión de enseñanza.

El autor otorga al juego simbólico, un papel relevante, ya que crea una zona de desarrollo próximo en el niño (Vygotsky, 1933/1978). Una característica de este juego es la capacidad de los niños de pensar antes de actuar, su naturaleza basada en reglas y la colaboración social. Las reglas ayudan a los niños a entender las normas sociales y las expectativas, reforzando la visión de su mundo conforme a ellas.

Investigaciones más recientes refieren los diálogos verbales que estructuran los esfuerzos de los niños, puede que no sean el único medio o incluso el más importante.

### **2.3. Perspectiva del procesamiento de la información.**

El objetivo de estas teorías es descubrir como los niños y adultos, operan con los diferentes tipos de observación, como es la codificación y transformación a su paso por el sistema cognitivo. Dos modelos han influido en la investigación del pensamiento del niño.

#### *2.3.1. Modelo de almacenamiento de Atkinson y Shiffrin (1968).*

Se llama modelo de almacenamiento porque se asume que la información se almacena en tres partes del sistema de procesamiento: el registro sensorial, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. Estos almacenes son innatos y universales en los seres humanos y cada uno está limitado a una velocidad con la que puede procesar la información. Así, el registro sensorial y la memoria a corto plazo tienen capacidad limitada. Se puede operar en la información y transformarla utilizando procesos de control o estrategias mentales, a medida que fluye a través de cada almacén. Cuando el individuo utiliza estrategias para manipular el input de varias formas, incrementa la eficacia del pensamiento y de las posibilidades de retención de la información, para un posterior uso. Los procesos de control no son innatos sino aprendidos, según los autores.

El modelo de almacenamiento de Atkinson y Shiffrin (1968), está compuesto por:

- Registro sensorial. La información visual y auditiva entra en este registro, se presentan directamente pero no se mantiene mucho tiempo.
- Memoria a corto plazo. Unidad central de procesamiento, parte consciente del sistema donde operamos activamente sobre una cantidad limitada de información. El límite de capacidad es cuestión de paquetes con significado, y cuanto más información retiene este sistema, hay más posibilidad que se transfiera al sistema de memoria a largo plazo.
- Memoria a largo plazo. Capacidad de almacenamiento ilimitada. De

acuerdo a Atkinson y Shiffrin (1968), se categoriza conforme a un plan basado en los contenidos.

### *2.3.2. Modelo de los niveles de procesamiento.*

En este modelo, se asume que la retención depende de la profundidad a la que es procesada la información. La información que se analiza de una manera poco profunda disminuye rápidamente y se olvida pronto, en cambio, la información interpretada con significado y relacionada a conocimientos existentes, se retiene por más tiempo.

En esta teoría, la dificultad que experimentamos al intentar manejar mucha información a la vez, no es debida al receptáculo de memoria de tamaño fijo, sino que tiene que ver con la distribución de la atención a través de varias actividades al mismo tiempo. Promulgan un nuevo concepto, denominado como memoria de trabajo. Se refieren a la parte consciente de los recursos de atención de donde se extraen las actividades de procesamiento de información (Baddeley, 1992). Según esta teoría, la cantidad de información que una persona asigna a una tarea depende de cómo ha aprendido los procesos cognitivos requeridos para ello, sin habilidades se debe de dedicar más atención. Por tanto, los procesos cognitivos automáticos, demandarán menos capacidad atencional, de forma que pueden hacer actividades simultáneamente (Berk, 1999).

A modo de revisión y síntesis, hay investigación sobre los dos modelos descritos anteriormente. El tamaño del receptáculo de la información y los procesos de control, descritos en este último punto, cambian con la edad (Ornstein, 1995). Los cambios en la velocidad de procesamiento fueron vistos en distintas muestras por Kail y Park (1992), encontraron similitudes en el desarrollo de diversas tareas en varias culturas que implicaban una mejora relacionada con la edad en los recursos básicos de procesamiento, posiblemente debido a la mielinización o a la reducción sináptica de las fibras neurales (Kail y Salthouse, 1994).

### *2.3.3. Modelo evolutivo. Teoría de habilidad de Fischer.*

Este autor reformula las etapas de Piaget (1952), describiendo que una

habilidad como un esquema piagetiano aplicado a una tarea o serie de tareas. Fischer (1991), aporta que cada niño tiene un nivel óptimo de ejecución de habilidades o un límite superior de capacidad de procesamiento, que no puede extenderse sin la maduración del cerebro. Identifica tres niveles óptimos de habilidades:

- acciones sensoriomotoras.
- representaciones.
- abstracciones.

En cada nivel se da un periodo prolongado de aprendizaje de habilidades en el que el niño adquiere competencias nuevas en tareas específicas, las integra con otras y gradualmente las transforma en habilidades más generales (Fischer y Bidell, 1991; Fischer y Farrar, 1987; Fischer y Pipp, 1984).

#### *2.3.4. Investigaciones de procesamiento de la información en los niños/as.*

Las diferencias de edad en la habilidad para extraer información del registro sensorial y transferirla en la memoria a corto plazo o de trabajo tiene un papel importante. Los investigadores especifican que la función atencional es relevante en este proceso, ya que determina las fuentes de información que se consideran en cualquier tarea o problema. Ésta función mejora en el transcurso de la niñez, siendo más controlada, adaptable y planificada. A medida que la atención mejora, los niños se centran mejor en aquellos aspectos de una situación que son relevantes para el objetivo de la tarea, ignorando otras fuentes. Lane y Pearson (1982), estudiaron el aumento de selectividad de la atención introduciendo estímulos irrelevantes en una tarea, observando como atendían los niños a los elementos centrales. La habilidad de los niños para ignorar la información innecesaria se determinaba observando cuánto tardaban en clasificar la tarea con estímulos irrelevantes. La habilidad para mantener la atención en rasgos centrales de la tarea mejoraba entre los 6 y 9 años (Strutt, Anderson y Well, 1975). El niño se adapta y se ajusta con flexibilidad a las necesidades momentáneas de las situaciones. En las taras que requieren un

cambio en la atención de una parte del campo visual a otra, la ejecución mejora a mitad de la niñez y adolescencia. Los niños pequeños lo hacen mejor cuando se les da una clave que dirige su atención al área en la que el estímulo aparecerá (Person y Lane, 1990). Los niños mayores también son más rápidos en adaptar la atención a cambios de su propio aprendizaje.

En un estudio realizado por Miller y colaboradores (1988), encontraron que el desarrollo de la estrategia sigue una secuencia predecible. Demostraron en una muestra de niños de 3 a 9 años, que los niños más pequeños no utilizaron una estrategia de atención selectiva, mostrando una deficiencia en la producción. Los niños un poco más mayores utilizaron estrategias, pero no siempre las aplicaban, presentando deficiencia en el control, cuando aplicaron estrategias de forma más consistente, sufrieron de deficiencia en la utilización. Hasta los 8 años aproximadamente, no pudieron utilizar una estrategia de atención selectiva y beneficiarse de ella (Miller y Seier, 1994).

Durante la maduración, aparece un cambio en la atención, se observa en los niños una atención más planificada. Scholnick (1995), define este proceso como la capacidad para imaginar una secuencia de actos con antelación y distribuir la atención para alcanzar un objetivo. El desarrollo de la planificación ilustra de qué manera la atención se coordina con otros aspectos cognitivos (Berk, 1999).

La atención mejora con la edad, y también las estrategias de memoria. Los investigadores han estudiado el desarrollo de estrategias que aumentan la capacidad mnésica, como: la repetición, la organización y la elaboración. Los preescolares presentan el principio de repetición, aunque no es hasta los seis años cuando se observa efectividad (Ornstein y Holden, 1984). La utilización de la repetición en el niño preescolar y la ejecución poco eficaz de ésta del niño en edad escolar revela que el desarrollo de las habilidades de repetición es un proceso gradual. Con la práctica, esta estrategia se vuelve automática y se utiliza con habilidad y de forma adaptativa (Berk, 1999). El comienzo de organización se puede ver en niños pequeños. Moely (1977), afirma que cuando los niños organizan semánticamente para retener información, la calidad de las estrategias

de organización mejora con la edad. Antes de los 9 o 10 años, dividen listas en un gran número de categorías y cambian las agrupaciones de un ensayo al siguiente. Sí la información no se puede categorizar fácilmente, se utiliza la habilidad de elaboración. Esta habilidad se desarrolla tardíamente, apareciendo a partir de los 11 años (Schneider y Pressley, 1989).

Berk (1999), analiza el sistema de procesamiento de la investigación del desarrollo de la memoria. La información se puede recuperar en la memoria a largo plazo a través del reconocimiento, el recuerdo y la reconstrucción. A los 4 años, la memoria de reconocimiento es bastante precisa. En una investigación sobre esta habilidad, Brown y Campione (1972), encontraron que después de ver una serie de 80 dibujos, los niños de esta edad discriminaron correctamente el 90% de los dibujos. El comienzo del recuerdo aparece antes del año de edad. En estudios al respecto, Bauer (1996), con una muestra de niños de entre 2 y 4 años, recordaron acontecimientos que sucedieron meses atrás. Cuando se le pide a niños pequeños y mayores recordar información después de un tiempo, el recuerdo de éstos últimos es más exacto y completo, según Permuter (1984).

De acuerdo con la teoría de Brainerd y Reyna (1990,1993), cuando codificamos información por primera vez, la reconstruimos automáticamente creando una versión borrosa e imprecisa denominada *gist*, que preserva el contenido esencial sin detalles y es útil para el razonamiento. Al mismo tiempo, retenemos una versión por palabras adaptada a responder a preguntas sobre cuestiones específicas. Estos autores creen que ambas memorias están presentes desde el principio y se almacenan separadamente así se utilizan para varios propósitos. Según los autores, después de leerles una historia breve, los niños discriminan oraciones que realmente escucharon de las que no, pero que son consistentes con la esencia de la historia.

Otra forma de influir en la manera en que los niños recuerdan y solucionan problemas es la metacognición, la consciencia y comprensión de varios aspectos del pensamiento. Varias investigaciones sugieren que los niños construyen una

teoría de la mente, una comprensión coherente de las personas como describen Gopnik y Wellman (1994). Las investigaciones sobre teoría de la mente, se han centrado en estudiar la apreciación de sus propias percepciones, pensamientos y sentimientos y los de otras personas, así como del conocimiento de la actividad mental de los niños/as. Debido a la amplia repercusión en el estudio del conocimiento de la actividad mental, sabemos que se encuentran dificultades en edad escolar en una de las características de la metacognición, la autoregulación. En las investigaciones se observa que la autoregulación de la ejecución cognitiva se desarrolla despacio durante la niñez y la adolescencia (Berk, 1999).

#### *2.3.5. Cuestiones sobre validez.*

Esta perspectiva tiene varias limitaciones que le impiden ser una explicación completa del desarrollo cognitivo. En el análisis de los componentes de la cognición el procesamiento de la información ha tenido dificultad al unirlos en una teoría. Los modelos del ordenador del procesamiento cognitivo, no reflejan muchas de las experiencias y aprendizajes reales. La investigación del procesamiento de la información ha sido lenta para responder al creciente interés sobre las bases biológicas del desarrollo cognitivo (Berk, 1999).

### **3. Desde la perspectiva de las Neurociencias, la Neuropsicología.**

La Neurociencia tiene como cometido principal el estudio del sistema nervioso, desde una perspectiva multidisciplinaria, entre ellas la Neuropsicología. La historia más reciente de la neuropsicología se remonta a los años 70 del siglo XX, con los primeros estudios sobre psicología cognitiva como mencionan Tirapu et al. (2008). La psicología cognitiva es una rama de la de la psicología que se ocupa de los procesos a través de los cuáles el individuo obtiene conocimiento del mundo y toma conciencia de su entorno y de sus resultados. Esta disciplina se ha formado bajo la influencia de disciplinas análogas. Un principio básico de la psicología cognitiva era la analogía entre mente y ordenador, descrita en

apartados anteriores dentro de la teoría del procesamiento de la información, cuyo principal problema con base teórica, era la idea de que las funciones implicadas en el procesamiento de la información y el sustrato físico de las mismas eran independientes.

A principios de los años ochenta Newcombe, Warrington, Shallice y otros investigadores aproximan las dos disciplinas, la neuropsicología y la psicología cognitiva, desembocando en la creación de la neuropsicología cognitiva. Esta nueva disciplina trata de proporcionar explicación sobre el funcionamiento de los procesos cognitivos a partir del estudio de pacientes con lesiones. Por ello, se observaron beneficios teóricos y metodológicos, ya que se estudiaba la localización y la organización funcional de habilidades, así como los procesos cognitivos y los componentes que se dependen de ellos, observando dónde se produce la ruptura del proceso para llevar a cabo un diagnóstico más certero y preciso.

Junqué (1995) subrayaba que, la neuropsicología clínica es la integración de las ciencias conductuales y neurológicas para aumentar la comprensión de las relaciones cerebro-conducta y la aplicación de los conocimientos y técnicas neuroconductuales al diagnóstico.

La principal contribución de la neuropsicología, se centra en proporcionar datos objetivos sobre los déficits cognitivos de los pacientes evaluados.

### **3.1. Conceptos clave.**

Giedd et al. (2009) refieren que el desarrollo del cerebro comienza, con la proliferación neuronal y continúa con la migración, apoptosis, sinaptogénesis, poda, mielinización y adelgazamiento cortical. Estos eventos según Tau y Peterson (2010) se superponen temporalmente y están determinados genéticamente, dirigidos epigenéticamente e influenciados ambientalmente por experiencias cognitivas y sensoriomotras (figura 14),.

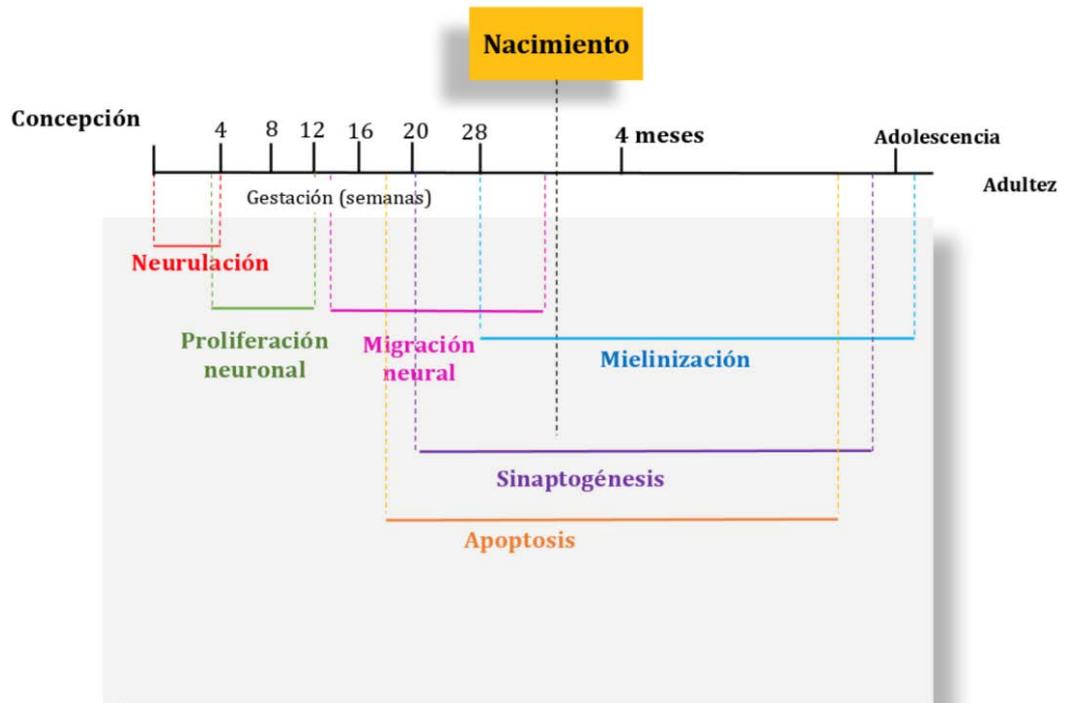


Figura 14. Cronología de los principales acontecimientos del desarrollo cerebral.

Según Tau et al. (2010), este diagrama representa el desarrollo del cerebro que comienza con la neurulación y continúa con la migración neuronal, la sinaptogénesis, la poda, la mielinización y adelgazamiento cortical. Durante el desarrollo cerebral, a nivel estructural y funcional, se deben dar unas condiciones fisiológicas de maduración y principios que rigen el desarrollo. Entre ellas están:

- *Peso del cerebro.*

Webb y Adler (2003) aportan que la modificación del peso del encéfalo con la edad es un índice obvio del desarrollo neurológico. El período de crecimiento más rápido del encéfalo tiene lugar durante los dos primeros años de vida. Knickmeyer et al. (2008) describen que el período posnatal representa una época de cambios drásticos en la estructura y función del cerebro. Según los autores, el cerebro crece hasta aproximadamente el 70% de su tamaño adulto al año de edad, y aproximadamente el 80% a los 2 años y al 90% de su tamaño adulto entre los 2 y 5 años, lo que se conoce como la fase de desarrollo "meseta".

- *Crecimiento diferencial del encéfalo.*

Webb y Adler (2010), manifiestan que el encéfalo en su totalidad crece con

velocidades distintas en las diferentes edades, así como también lo hacen sus partes. Así pues, las distintas estructuras cerebrales alcanzan sus tasas de crecimiento máximo en momentos diferentes. Las estructuras del tronco encefálico como el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo crecen con gran rapidez antes del nacimiento y más lentamente después. El cerebro se desarrolla rápidamente desde la época anterior al nacimiento hasta que el niño tiene un año de edad. Los hemisferios cerebrales, crecen en las fases iniciales y hacia el sexto mes de vida fetal su volumen representa alrededor del 85% del volumen total del encéfalo. La mayoría de las neuronas corticales ya están en su localización definitiva en el momento del nacimiento, pero el crecimiento del encéfalo se puede determinar a través del desarrollo de las conexiones sinápticas y de la mielinización. Para establecer un calendario de gradientes del crecimiento cortical en el proceso de maduración cerebral se utilizan métodos como la determinación de áreas corticales que presentan un grado mayor de mielinización en el momento de nacimiento. Estas áreas son:

- área motora de la circunvolución precentral del lóbulo frontal, primera área cortical que está desarrollada en el momento del nacimiento.
- área somatosensorial de la circunvolución poscentral del lóbulo parietal, que madura al poco tiempo.
- área receptora visual de la corteza occipital, que madura poco después del nacimiento.
- área auditiva primaria, se desarrolla después del área visual, en el lóbulo temporal.
- superficie medial de los hemisferios, que se desarrolla en último lugar.

Las áreas de asociación corticales muestran una maduración que va por detrás de la correspondiente a las áreas receptoras corticales, que ya están

presentes y son activas en el momento del nacimiento. Gogtay et al., (2004), exponen en la literatura una investigación sobre mapeo dinámico del desarrollo cortical durante la niñez hasta la edad adulta. La siguiente imagen cerebral, corresponde a una secuencia dinámica de maduración entre edades de 5 años a 20 años, en la barra lateral, muestra distintos colores que hacen referencia a una representación en unidades de volumen de materia gris. Según los autores, desde una vista oblicua derecha, el inicio de maduración de la materia gris, simbolizado en color azul, empezaría en las cortezas parietales dorsales (áreas sensoriomotoras primarias) que se extiende rostral sobre la corteza frontal y, caudal y lateral sobre la corteza parietal, occipital y la corteza temporal. Desde una vista oblicua izquierda, comienza en cortezas parietales dorsales (áreas sensitivomotoras primarias) extendiéndose rostralmente sobre corteza frontal y, caudal y de forma lateral sobre corteza parietal, occipital y temporal. En la superficie inferior del cerebro, las caras mediales del lóbulo temporal inferior maduran temprano, y según los autores posteriormente no cambian mucho, observándose un patrón similar en el lóbulo frontal inferior. El lóbulo temporal inferior muestra un patrón distinto de maduración, de lateral a medial y las regiones orbitofrontales, continúan la maduración hasta edades posteriores a 20 años (figura 15).

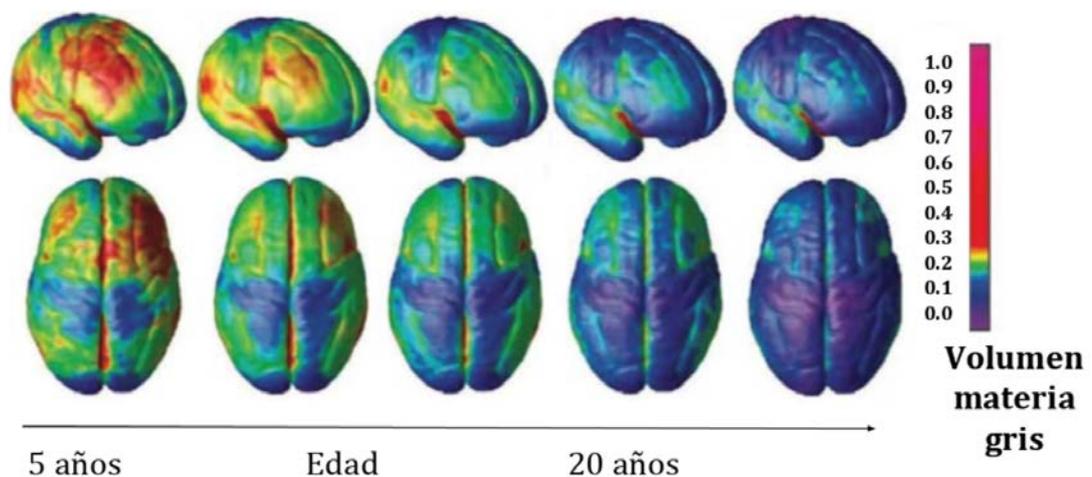


Figura 15. Maduración de la materia gris a lo largo del desarrollo (Gogtay et al., 2004).

*- Mielinización.*

Constituye uno de los índices más importantes de la maduración cerebral, según los mismos autores. La mielinización permite una transmisión más rápida de la información neural a lo largo de los axones, desempeña una función importante que depende de conexiones axonales largas entre hemisferios, lóbulos y estructuras corticales y subcorticales. La mielinización del extremo cortical de las proyecciones auditivas se extiende más allá del primer año, mientras que la mielinización correspondiente al extremo cortical de las proyecciones visuales se completa poco tiempo después del nacimiento.

*- Plasticidad cerebral.*

El concepto de 'plasticidad neural', según Narbona (2012), alude en circunstancias normales, a la capacidad del sistema nervioso para modelar su estructura y su función con arreglo a la experiencia, lo que da lugar a los procesos de aprendizaje. Webb y Adler (2010), definen este concepto como estado o fase en la que no están bien establecidas diversas áreas corticales específicas debido a la inmadurez. El encéfalo muestra una plasticidad mayor durante los periodos de crecimiento más rápido del propio encéfalo. Explican que el cerebro infantil muestra una plasticidad considerable en lo relativo a su función, y que cada área de la corteza presenta su propio periodo crítico. Este periodo crítico tiene abundantes implicaciones respecto a la función cognitiva en el niño en desarrollo.

Según Fransson et al. (2007), con el tiempo, las conexiones locales dentro de los circuitos corticales se afinan, especialmente en las cortezas sensoriomotoras y visuales. Detallan que las conexiones de largo alcance entre los circuitos, producen una red neuronal cada vez más unificada y funcionalmente organizada. Damoiseaux et al. (2006) reportan que conjuntos de regiones que comparten actividad temporalmente correlacionada representan y se convierten en redes funcionales.

*- Dominancia hemisférica.*

Redolar (2014), explica que un aspecto fundamental de la función cerebral

es el hecho de que los hemisferios cerebrales muestran asimetría en la adquisición de las funciones cognitivas.

- *Periodos críticos.*

Se cree, explica Olivé (2001) que existen unos periodos en la proliferación y especialización de las neuronas en que los factores epigenéticos influyen sobre la configuración estructural del sistema nervioso.

### **3.2. Procesos y funciones cognitivas en desarrollo.**

Existen periodos de carácter crítico en la maduración del encéfalo, así como también gradientes de crecimiento en las diferentes estructuras cerebrales. Owens (2006), expone que el cerebro humano lleva a cabo tres funciones básicas: regulación, procesamiento y formulación. La regulación se refiere al nivel de energía o al estado de alerta de una persona, y al funcionamiento global del tronco encefálico y de la corteza cerebral. La formación reticular del tronco encefálico, que es el centro principal de vigilia respecto a la actividad cerebral que regula el nivel de alerta y de consciencia de una persona en relación con su entorno y respecto a la información multimodal que le llega a éste y al cual envía, ayuda al cerebro en las tareas de procesamiento y formulación. Según el autor, el centro de procesamiento principal del cerebro se localiza en la corteza posterior. La corteza regula la información a través de su análisis, su codificación para la comprensión y su almacenaje en la memoria. Los diversos estímulos sensoriales se procesan en regiones específicas de la corteza y toda la información sensitiva, se procesa a través del tálamo. El autor afirma que, si el nivel de alerta de un individuo es tal, que puede captar la información que procede de su entorno inmediato, entonces se puede poner en marcha el procesamiento sensorial y el cerebro analiza y sintetiza todas las aferencias sensoriales. Inmediatamente después, el lóbulo frontal recoge la información procesada y ayuda al individuo a procesar, planificar y ejecutar el comportamiento.

En la actualidad sabemos que, según las aportaciones de diversos autores recogidos en el manual de principios de neurociencia de Kandel et al. (2000), las diferentes áreas de la corteza presentan características citoarquitectónicas

diferentes, un patrón de conexión específico y una implicación funcional distinta. Cabría distinguir tres grandes bloques de regiones corticales: áreas sensoriales (lóbulo parietal, temporal, occipital y de la ínsula) que desde el punto de visto citoarquitectónico se caracteriza por tener una capa granular interna (VI) muy delgada; áreas motoras, localizadas en el lóbulo frontal y en regiones adyacentes al surco central, se caracterizan por tener una capa granular interna (IV) bastante reducida y una capa piramidal interna (V) muy gruesa; y áreas de asociación relacionadas con funciones de integración superior. Hay dos grandes áreas de asociación en la corteza: la corteza de asociación parietooccipitotemporal y la corteza frontal.

En resumen, toda la información que se recibe de la superficie del cuerpo es enviada a través de diferentes conexiones a la corteza cerebral. Este tipo de organización implica que la corteza se organiza a semejanza del cuerpo, e implica que las regiones que suelen trabajar de forma conjunta se encuentren en una ubicación más cercana en el cerebro. Las tres vías de entrada que estudiaremos son:

- La corteza somatosensorial primaria se encuentra en el lóbulo parietal, en la circunvolución poscentral (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann), y se caracteriza por una organización somatotópica. Recibe proyecciones talámicas y de otras áreas corticales.
- La corteza visual primaria, localizada en el lóbulo occipital (área 17 de Brodmann) en la cisura calcarina, recibe información del núcleo geniculado lateral. En la corteza visual se observa una organización retinotópica.
- La corteza auditiva primaria, región de corteza agranular está localizada en la región 41 del área de Brodmann, recibe información del núcleo geniculado medial y se observa una organización tonotópica (mapa de todo el espectro de frecuencias audibles).

### **3.3 Evolución filogenética y desarrollo ontogenético de las funciones cognitivas. Modelos teóricos y neurociencia cognitiva.**

En los siguientes apartados describimos de forma general las funciones y procesos cognitivos.

#### *3.3.1. Gnosias.*

La sensación es la interpretación que llega a los sentidos. Son los canales básicos por los que los estímulos procedentes del mundo exterior y de los diferentes órganos, llegan al cerebro permitiendo que éste se oriente en el medio y nos mueva en función de nuestras necesidades. Gallardó (2008), en un artículo sobre inervación sensitiva reconoció la teoría de Head (1919), que describía la clasificación en función de la modalidad sensorial en: olfato y gusto, que conservan un carácter más subjetivo y relacionado con aspectos emocionales, Head (1919) las acuñó como protopáticas; y vista, tacto y oído que reflejan aspectos objetivos del mundo exterior, denominadas por el mismo autor como epicríticas. Anatómicamente, las sensaciones prototípicas dependerían más de tronco superior, corteza límbica y tálamo, y las sensaciones epicríticas de las zonas visuales primarias, corteza auditiva y corteza superior.

Además de la modalidad, Ibáñez et al. (2020) describen que, se pueden distinguir en función de su complejidad como, sensaciones interoceptivas (hacen llegar al cerebro información procedente de aparatos viscerales, son los centros primitivos de la corteza límbica los que reciben y procesan los impulsos interoceptivos); sensaciones propioceptivas (garantizan las señales sobre la situación del cuerpo en el espacio) y las sensaciones exteroceptivas (hacen llegar la información procedente del mundo exterior y son un grupo fundamental de sensaciones que integra al humano en el medio). A este último grupo pertenecen los cinco sentidos. Así encontramos que, se pueden clasificar por modalidad de sensación, aunque también por su nexo con los diferentes niveles de organización en la corteza.

La percepción es la interpretación o construcción cognitiva que se realiza de esas sensaciones. Atendiendo al proceso de percepción, posiblemente encontremos relación con otras funciones cognitivas que se interrelacionen y que juegan un papel fundamental, por ejemplo, la atención para percibir las características fundamentales del estímulo y no otras; o el proceso de inhibición, para desechar las características de los estímulos que no molestan y con mayor importancia, el lenguaje como mediador y canalizador de la percepción.

Expondremos entonces las singularidades de la percepción, según Ibáñez et al. (2020) indistintamente de la modalidad en que se presenten:

- 1) la percepción tiene un carácter activo, sujeto a los conocimientos previos que tenemos del entorno. Es activo debido a que es una actividad analítica que incluye la confrontación de hipótesis sobre si el estímulo percibido corresponde o no a un patrón que aprendimos previamente.
- 2) tiene un carácter objetivo y generalizado. Percibimos indicios de un objeto y sus particularidades, lo que nos permite generalizar, ordenar y categorizar elementos.
- 3) las experiencias con los estímulos nos hacen obtener una información que permanece, el patrón perceptivo de esos objetos es constante.
- 4) la percepción es movable y manejable.

Smith y Kosslyn (2008) narran que la percepción no es como un flujo de información unidireccional y que estamos predispuestos a entender la información nueva relacionándola con lo que sabemos. A medida que la información de abajo a arriba entra por los órganos sensitivos y pasa por una jerarquía de análisis, se transmite información de forma simultánea de arriba abajo y afecta a procesos anteriores. Utilizamos nuestro conocimiento del medio para hacer que la percepción sea más eficaz en la situación presente,

completando las partes del input sensitivo a partir de información almacenada previamente en la memoria.

En este apartado describiremos tres tipos de percepciones que valoraremos en esta investigación, la percepción visual, la percepción auditiva y la táctil.

#### *3.3.1.1. Percepción visual.*

A nivel motor, es el sistema de músculos rectos y oblicuos del globo ocular los que aseguran los movimientos del globo ocular y nos permite las operaciones de convergencia, puntualiza Kandel (2000). El objetivo de la percepción, según el mismo autor, es obtener información sobre el entorno y darle sentido. El sistema visual recibe la imagen íntegra y está preparado para recibir simultáneamente formas complejas de un objeto. Por tanto, su organización es jerárquica, porque el procesamiento se vuelve progresivamente más elaborado en las etapas posteriores de la secuencia, y secuencial, porque el flujo de información transcurre de un área a otra.

Se relata ampliamente en la literatura científica el procesamiento neural de las características visuales. Tomaremos la descripción de Smith y Kosslyn (2008), que describe que el trayecto al cerebro desde las células ganglionares es a través de los nervios ópticos, que se entrecruzan para formar el quiasma óptico.

En este punto, algunas de las fibras de cada nervio óptico cruzan al hemisferio opuesto. Las fibras que gobiernan los movimientos organizados de la mirada están conectadas a un sistema más complejo y terminan en la corteza cerebral, habiendo dos centros oculomotores. El centro oculomotor anterior, mediado por las zonas premotoras (A8 de Brodmann), que regula el traslado espontáneo de los ojos y los movimientos indagatorios. Y por otro, el posterior, en la corteza occipito-parietal, que asegura el acto de fijación y seguimiento. Estas fibras tienen una estación de paso en el tálamo, en el núcleo geniculado lateral que consta de seis capas, cada capa tiene un mapa ordenado de la superficie de la hemirretina contralateral.

*- Neuroanatomía de la percepción visual.*

En la historia de la psicología cognitiva, se han descrito dos vías de percepción visual, las vías clásicas del DÓNDE y del QUÉ. Kandel (2013), describe que la corriente dorsal o la vía del DÓNDE, con ubicación occipito-parietal, nos permite orientarnos hacia objetos y seguirlos con la mirada. La corriente ventral o vía del QUÉ, con ubicación occipito-temporal determina lo que percibimos, permite determinar posición del objeto y le da significado. Es en las áreas posteriores (17, 18 y 19 de Brodmann) dónde se produce el acto perceptivo y la especialización de la percepción adquiere grados de procesamiento elevados.

En la corteza occipital, la información discurre desde V1 que es el área primaria de la visión, recibiendo señales aferentes desde el Núcleo geniculado externo del tálamo y que proyectando a las regiones occipitales. V2, también proyecta a regiones occipitales y es el segundo nivel de procesamiento. De V2 (circunvolución fusiforme) surgen 3 vías paralelas. Hasta el momento se saben que, una proyecta hacia la corteza parietal, otra hacia el surco temporal superior y la última hacia la corteza temporal inferior. V3 (áreas de Broadmann 18 y 19). Entendemos los procesos, por investigaciones con pacientes con daño en estas estructuras.

Sabido es que pacientes con lesiones en V4 tienen dificultad para percibir el color, o que una lesión en V5 provocaría incapacidad para percibir objetos en movimiento; en V3 (áreas de Brodmann 18 y 19) quedaría afectada la percepción de la forma, y así con cada área especificada de la percepción. En la siguiente figura se especifican las proyecciones desde la V1 (A17 del mapa de Broadmann) y se extiende hacia la cisura calcarina siendo la primera estructura que recibe información directa del NGL. V2 (circunvolución fusiforme) y V3 (A18 y 19) también se pueden dividir en 2.

En la figura 16 se detalla el procesamiento visual y la localización cerebral de éstas vías.

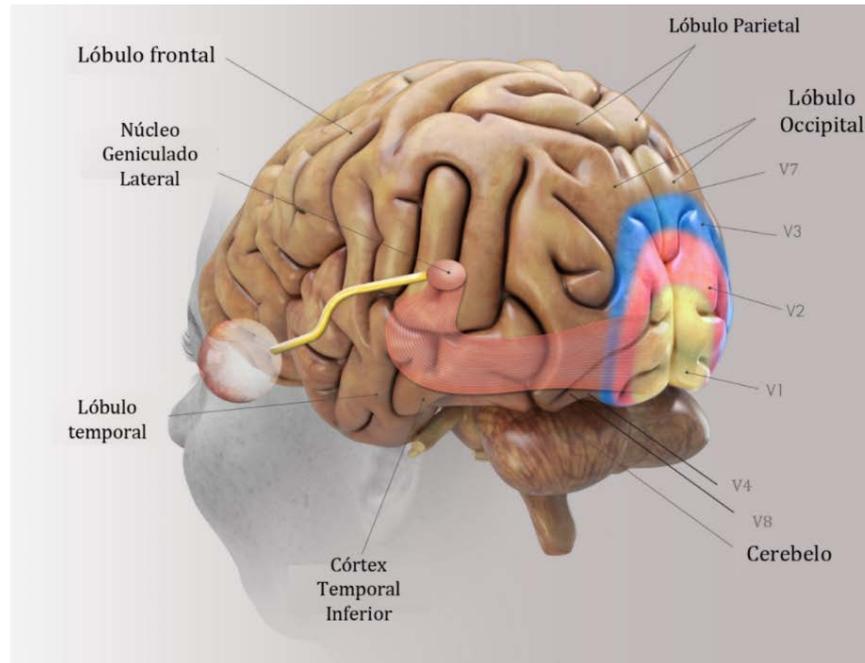


Figura 16. Vías de proyección occipito-parietales.

El sistema visual se nutre de otras estructuras, no solo del lóbulo occipital. El lóbulo parietal superior recibe señales relacionadas con el movimiento y con el reconocimiento de objetos en el espacio. Las investigaciones de García (2009), ilustran sistemas paralelos de envío y recepción de información entre los núcleos subcorticales, el lóbulo occipital y las áreas corticales circundantes especializadas en el procesamiento de diferentes atributos de estímulo. El área V1 es el primer lugar donde se observa selectividad de las neuronas a rasgos de la imagen, tales como la posición en el campo visual, la orientación y los movimientos lentos del estímulo. En esta área se da un primer procesamiento de los rasgos elementales que culminará con la percepción de la forma, el color, el movimiento. Gran parte del procesamiento visual es jerárquico, aunque las conexiones existentes entre las áreas mencionadas no son únicamente unidireccionales. Por ejemplo, V5, el área más especializada de todas, vuelve a conectar con V1, que a su vez conectan con V3, V2 y V5. Esta conexión resulta relevante ya que puede propiciar la localización precisa del movimiento en el espacio, cosa que V5 por sí sola no podría hacer.

Esto no viene más que a demostrar que el sistema de procesamiento visual es complejo y se retroalimenta constantemente. A esto habría que añadirle que la

mayoría de las áreas de asociación tienen conexiones con estructuras subcorticales. Por ejemplo, V1 conecta con el núcleo pulvinar del Tálamo, CGL y el colículo superior.

### *3.3.1.2. Percepción táctil y auditiva.*

El tacto percibe conjeturas sueltas del objeto y luego las asocia, este procesamiento táctil es una sucesión de indicios hasta llegar al reconocimiento óptimo. El componente motor del tacto, constituye parte del sistema de percepción táctil, en cambio en la percepción auditiva el sistema motor está separado, componiéndose por un sistema de voz (canto y oído musical) y la articulación (oído discursivo). La percepción auditiva también dispone de un sistema propio de reconocimiento. Uno de ellos es el sistema rítmico-melódico de códigos y otro el sistema fonético de códigos sonoros del lenguaje. Algunos modelos teóricos que nos aproximan a cómo se realiza el procesamiento perceptivo en todo el procesamiento.

#### *- Neuroanatomía de la percepción táctil y auditiva.*

En el apartado anterior, hemos descrito posibles lesiones y procesos que quedan afectos. Seguiremos el mismo patrón para entender los posibles fallos y su correlación anatómica. Cuando aparece afección de zonas parietales inferiores del cerebro, se observa alteración en la posibilidad de sintetizar elementos de un todo único y la posterior creación mental de la imagen integra, que suele estar constituida, en función de la complejidad de la imagen, por elementos sueltos. Los afectados por lesiones en corteza frontal, mostraban deficiencias en el proceso de reconocer la información necesaria, orientarla o planificarla.

En esta investigación, nos es de especial interés el estudio de las gnosias digitales, en concreto las somáticas. A partir de los cinco años de edad, los niños pueden reconocer los dedos de las manos mediante el tacto. La alteración en las gnosias somáticas en la infancia nos da una guía del momento madurativo del menor. Este tipo de alteración se da por la incapacidad para reconocer partes del cuerpo, entre ellas la agnosia digital. La maduración de estas gnosias, media para

que se den de forma eficiente la orientación derecha-izquierda.

Siguiendo con el formato anterior, de estudiar las posibles influencias de otras funciones cognitivas en nuestra experiencia perceptiva, se reconoce en la literatura que el acto motor está presente en dicho proceso mediante conductas exploratorias, movimientos oculares, aproximación hacia los objetos, reconocimiento táctil de sus contornos, giros para encontrar posiciones habituales y así hallar el rasgo perceptivo clave para el reconocimiento, etc.

*- Desarrollo de la percepción táctil y auditiva.*

La percepción de un objeto la realiza el cerebro ante la percepción de un objeto. Observa, compara formas, fondo, distancia, integridad de líneas, orientación del objeto, profundidad y con toda la información de este análisis busca patrones perceptivos almacenados, lo que llamábamos “realización de hipótesis”, y finalmente descarta lo que no puede ser para alcanzar el reconocimiento del objeto. Una vez reconocido, lo identificamos como una cosa, animal, planta o lo que sea y lo archivamos en una categoría conceptual. Note que este último tiene clara influencia del lenguaje.

*3.3.2. Función atencional.*

La atención es la capacidad para generar y mantener un estado de activación que permita el procesamiento de la información. Implica seleccionar cierta información para procesarla con detenimiento e impedir que otra información se siga procesando.

Según Smith y Kosslyn (2008), la atención es un proceso por el cual podemos elegir entre muchos estímulos en competición presentes en nuestro entorno, lo que facilita el procesamiento de unos al tiempo que se inhibe el procesamiento de otros. Debido a que en un momento dado hay más información de la que podemos afrontar, la atención es el mecanismo mediante el cual se selecciona la información más importante. La atención es un sistema complejo de subprocesos específicos, a través de los cuáles dirigimos la orientación, el

procesamiento de la información, la toma de decisiones y la conducta.

Son diversos los estudios sobre ésta función, como el modelo de Ballesteros (2000), que clasifica la atención según la modalidad sensorial implicada, descritos en la tabla 2.

Tabla 2. Tipos de atención (Ballesteros, 2000).

Según criterios	Tipos de atención
Mecanismos implicados	Selectiva-dividida-sostenida
Objeto al que va dirigida la atención	Externa-interna
Modalidad sensorial implicada	Auditiva-visual
Amplitud o intensidad con la que se atiende	Selectiva-global
Amplitud y control que se ejerce	Controlada-automática
Manifestaciones de los procesos	Manifiesta-encubierta
Grado de control voluntario	Voluntaria-involuntaria
Grado de procesamiento de la información no atendida	Consciente-inconsciente

El modelo clínico-funcional de la atención, descrito por Sohlberg y Mateer (1987-1989) es un modelo jerárquico cuyos componentes aumentan cada vez más. Los niveles atencionales se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Modelo clínico funcional de la atención (Sohlberg y Matter, 1987-1989).

Nivel de atención	Descripción
Arousal	Capacidad de estar despierto y mantener la alerta. Activación general del organismo. Seguir estímulos u órdenes.
Focalizada	Enfocar atención a un estímulo visual auditivo o táctil. No importa tiempo, inclusive estímulos internos.
Sostenida	Capacidad de mantener una respuesta de forma consciente durante un periodo de tiempo prolongado. Habiendo dos subcomponentes: vigilanda-concentración y control mental-manipulación de información
Selectiva	Capacidad de seleccionar información relevante que hay que procesar, inhibiendo la atención a unos estímulos mientras se atiende a otros (distractibilidad).
Alternante	Capacidad que permite cambiar el foco de atención entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes (controlando la información que es procesada en cada momento)
Dividida	Capacidad para atender a dos cosas al mismo tiempo. Realizar selección de más de una información a la vez (puede requerir el cambio rápido entre tareas o la ejecución de forma automática de alguna de ellas).

*- Neuroanatomía de la atención.*

De acuerdo con las investigaciones de Kandel (2000), las bases anatómicas de la atención se distribuyen a nivel subcortical y cortical, siendo redes de acción ampliamente distribuidas. Las estructuras subcorticales tienen un papel fundamental en la capacidad de mantenerse alerta y en la orientación hacia la

atención de componente visual. Para que se dé éste proceso, se activan estructuras como el sistema reticular, el colículo superior o el tálamo, con un papel fundamental para la regulación atencional mediante el análisis y la integración de la información, así como el núcleo dorsomedial y los ganglios basales, que tienen su función en la dirección del foco atencional y la inhibición de respuestas automáticas, respectivamente.

La corteza occipital, está implicada en la focalización y entrada de estímulos sensoriales. La atención visual, es una modalidad sensorial que implica al colículo superior y a la corteza occipital, activándose el área estriada (área 17 de Brodmann) y el giro fusiforme (áreas 18 y 19 de Brodmann). Atendiendo a la ubicación, vía dorsal, nos dirigimos a la corteza parietal cuya función es según Kandel (2001), la encargada de hacer consciente la atención. La corteza parietal interviene en el cambio atencional, la reorientación de la misma, la dirección de la atención, en el mapa de la representación externa y en la atención automática. La vía dorsal se encarga de que los diferentes tipos atencionales, de forma específica la atención sostenida y la selectiva, se den durante el neurodesarrollo.

Conforme a las investigaciones en neurociencia cognitiva, Redolar (2014) expone que, las redes de acción se prolongan hacia la corteza prefrontal, permitiendo cambiar el foco atencional, mediante la activación del área motora suplementaria. La corteza prefrontal se divide en diferentes áreas, una de ellas, la corteza dorsolateral que interviene cuando una tarea nos exige mayor esfuerzo, como mantener activa la información y el control de la acción de demandas externas, así como un proceso fundamental para atender con mayor eficiencia, la inhibición cognitiva, junto con la corteza orbitofrontal. Posner y Rothbart (2007), propusieron que la corteza cingulada (áreas 24-32 de Broadmann), en concreto el cingulado anterior, forma parte de una red atencional ejecutiva. Según Botvinick et al. (2004), estaría implicada en monitorizar y supervisar la tarea. Por tanto, la función de la atención dividida, se vería reforzada evolutivamente por la maduración de éstos procesos. Strick y Picard (2001), describieron que la corteza cingulada rostral posterior estaría implicada en la selección de respuestas,

vinculado con la atención selectiva. Öschner y Gross (2005), describieron que el papel principal de la corteza cingulada es el de regular el procesamiento de la información de otras redes, tanto en modalidades sensoriales, como emocionales. La corteza cingulada medial, tendría que ver en el control voluntario de la atención, en su componente motivacional.

*- Desarrollo de la atención.*

Siguiendo con los estudios recabados en el manual de Neurociencia Cognitiva de Redolar (2014), los estudios de Kandel en el manual de Principios de Neurociencia (2000) y en el manual de Desarrollo del niño y del adolescente de Berk (1999), detallamos la maduración de la función. Se presupone que los primeros hitos del desarrollo se dan desde los primeros días de vida con un nivel mínimo de alerta, ya que los bebés duermen al menos, el 70% del día. Durante los primeros días, pueden reaccionar a estímulos de alto contraste, fijan brevemente la atención en rostros y exploran los contornos.

Entre los primeros dos y tres meses de vida, se puede observar el primer indicio de desarrollo atencional, que corresponde al sistema visual. Maduran vías como el sistema de orientación, y los bebés son capaces de dirigir la mirada hacia estímulos localizados en su medio ambiente, en función de tamaño y movimiento. El sistema auditivo ayuda a que los bebés se dirijan hacia el movimiento y hacia donde se generan sonidos.

A partir de los cuatro a seis meses de vida, exploran características, superan atención “obligatoria” y se observa una interacción activa con los objetos. Es durante estos meses cuando pasan de la exploración a la búsqueda visual, y aparece la capacidad de focalizar con rápida habituación a los estímulos.

A lo largo de los 24 meses de vida, los bebés atenderán de forma dirigida a metas específicas y aparecerá mayor control sobre actividades más complejas, dirigiendo la atención a sucesos potenciales.

Durante la infancia temprana, edades comprendidas entre los dos y seis años, surgirá un sistema atencional más maduro, que les permitirá una

sistematización de una búsqueda visual más eficiente. Se da durante este periodo un aumento de la capacidad de sostenimiento de la atención, guiados por la motivación, así como de cambios atencionales. Durante estos años, se fortalecerá la capacidad de inhibición, que pasará de la dependencia exterior, al control interno y voluntario.

En la etapa escolar, desde los seis años a los doce años, los niños siguen mejorando los procesos de inhibición y se observa un mayor control de la impulsividad. En esta etapa, se consolida la atención sostenida, y la atención selectiva se fortalece, por el mayor control que tienen los niños sobre los estímulos irrelevantes del entorno, así como también la capacidad de atención alternante y dividida. Se van perfeccionando los procesos, del mismo modo que se observa mayor velocidad de procesamiento, y con ellos la metacognición. Constructo que describe Mayor (1995), como: “el conjunto de representaciones de la realidad que tiene un sujeto, almacenadas en la memoria a través de diferentes sistemas, códigos o formatos de representación y es adquirido, manipulado y utilizado para diferentes fines por el entero sistema cognitivo que incluye, además del subsistema de la memoria, otros subsistemas que procesan, transforman, combinan y construyen esas representaciones del conocimiento”. Desde los 12 años en adelante, hay una mejora continua de los procesos atencionales, del control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva, habiendo niveles de ejecución similares a las del adulto.

### *3.3.3. Función visoespacial.*

La conducta espacial es cualquier comportamiento que permita dirigir el cuerpo o alguna de sus partes a través del espacio, incluidos los procesos de pensamiento sobre aspectos del espacio que no conllevan movimiento corporal explícito. Las representaciones espaciales nos sirven para localizar estímulos. Para ello, necesitamos establecer un punto y una o más coordenadas a partir de las cuales generar un marco de referencia.

Kolb y Wishaw (2005) describieron cuatro subespacios desde los que situar un “dónde” en función de los puntos de referencia que fijemos: el espacio

corporal, el espacio egocéntrico, el espacio alocéntrico y el espacio temporal. El espacio corporal es la superficie del cuerpo sobre la cual podemos localizar objetos y lugares donde se presentan estímulos (posición de las partes del cuerpo en relación con las demás partes de éste, propiocepción; y los cambios en la posición del cuerpo según éste se mueve por el espacio, cinestesia. Esta información proviene de músculos y articulaciones. Cuando hablamos de espacio egocéntrico, nos referimos a localizaciones espaciales fuera del cuerpo pero que tienen a éste como punto de referencia central (arriba-abajo, izquierda-derecha, delante-atrás).

En el tercer subespacio, se procesan localizaciones determinadas a través de un sistema de coordenadas independiente del propio cuerpo, este es el espacio alocéntrico o distal. Y, por último, el espacio temporal, concebido a lo largo de una dimensión temporal. Estos marcos de referencia, si no hay patología, trabajarán integradamente para permitir tener la sensación, de estar en una determinada posición y en un determinado lugar. Identificamos como percepciones espaciales más elementales, los siguientes componentes: aquellos que nos permiten ver la profundidad, identificar puntos en el espacio, percibir distintas orientaciones de líneas básicas, la percepción del volumen, así como la rotación mental en su modalidad más simple, ya que en la rotación mental intervienen diferentes estructuras. Múltiples subsistemas funcionan conjuntamente y están íntimamente relacionados con los procesos de percepción, acción motora en estos espacios y otras funciones como la atención, la memoria y los procesos ejecutivos prefrontales, generando un mayor control ejecutivo.

*- Neuroanatomía de la función visoespacial.*

En el apartado anterior, hemos descrito la vía dorsal y la ventral. La vía dorsal, es una vía inconsciente, que dirige la dirección del movimiento y la acción motora, sustentando conductas de referencias espaciales egocéntricas. La vía ventral nos permite la identificación y reconocimiento de objetos de forma consciente y dirigiría la acción valiéndose de referencias espaciales alocéntricas. Cabría señalar otra vía, la vía de integración de información que se dirige desde

el sistema límbico hasta la corteza frontal. Hasta el momento se desconoce cómo se integra la información de ambas vías para generar una única percepción. Rains (2004) sugirió que, dado que las dos vías poseen conexiones hacia el córtex cingular e hipocampo y los lóbulos frontales, éstas podrían ser las áreas donde se podría realizar dicha integración.

*- Desarrollo de la función visoespacial.*

Durante la primera infancia, se da una maduración de áreas corticales primarias, límbicas y subcorticales, que correlaciona con los sistemas sensoriales. Conjuntamente, se desarrolla la formación reticular, base del circuito de orientación posterior, que permite mayores periodos de vigilancia, aumento de atención visoespacial y cambios del foco atencional. En la segunda etapa, entre el primer y segundo año de vida, se inicia la capacidad de representación abstracta: la permanencia del objeto.

De los dos años a los seis años, se da un aumento significativo de la comunicación interhemisférica, por la maduración del cuerpo caloso. Sucede el inicio de la maduración prefrontal y sus conexiones con áreas temporo mediales, apareciendo los primeros indicios de previsión e inhibición simple. Durante este periodo podemos observar un rápido avance en la función visoespacial, posibilitando el cálculo de distancias y una función práxica efectiva.

*3.3.4. Función mnésica.*

Según Etchepareborda et al. (2005), la memoria es la capacidad de retener y de evocar eventos del pasado, mediante procesos neurobiológicos de almacenamiento y de recuperación de la información, básica en el aprendizaje y en el pensamiento. La memoria está compuesta por una serie de sistemas y subsistemas distintos y relacionados entre sí, que permiten codificar, almacenar y recuperar la información de diferentes modalidades sensoriales. Existen dos grandes mecanismos de memoria, uno de ellos es la memoria a corto plazo, que se caracteriza por una capacidad de almacenamiento limitada y un olvido rápido; y la memoria a largo plazo con gran capacidad y cuyo olvido es progresivo, prolongándose por años.

El mimo autor detalla que, a nivel funcional, se pueden distinguir tres procesos básicos de memoria, en primer lugar, estaría la codificación. Ésta es la transformación de estímulos en representaciones mentales, siendo de especial relevancia en esta fase, los procesos atencionales, a través de los cuales se seleccionan los estímulos y la intensidad con que se procesan. La codificación es un proceso de selección y registro de la información por el cual una gran cantidad de información sensorial entra por el sistema mnésico para dejar huella bajo forma de representación mental posterior. En el modelo de Craik y Lockhart (1972), se distingue la importancia de la codificación, de otros procesos, en que la retención está basada en la codificación y que el análisis sensorial es relevante para la elaboración cognitiva posterior, distinguiendo el procesamiento profundo del sensorial. El almacenamiento y consolidación de la información de las diferentes vías, fundamental para la retención de datos en la memoria para su posterior utilización. La habilidad para organizar, estructurar y relacionar la información, hace que los sujetos puedan retener con más facilidad. Y en último lugar, el proceso de recuperación, por el que tenemos acceso a la información almacenada previamente.

En este estudio tomaremos como modelo a seguir, la teoría multi-almacén de la memoria de Atkinson y Shiffrin (1968), que describen tres sistemas de memoria inter-relacionados entre sí. El primero de ellos es la memoria sensorial (MS), que nos permite reconocer características físicas de los estímulos. La memoria a corto plazo (MCP), guarda o activa y manipula la información que necesitamos en el momento presente. En último lugar, la memoria a largo plazo (MLP), que guarda la información para su utilización posterior. Estos tres tipos de memoria no son redes cerradas, sino etapas que se suceden y por las que pasa la información hasta llegar a la MLP.

Pardos (2014), menciona que la memoria sensorial o memoria inmediata, registra la información externa entre 1 y 2 segundos, siendo suficiente para que esa información sea transmitida a la MCP. Si la información no es transferida, se pierde por decaimiento o enmascaramiento. Los estímulos se registran en

diferentes vías sensoriales de forma independiente. La memoria icónica registra las imágenes o figuras y guarda esa información en un segundo, mientras que la memoria ecoica registra sonidos y palabras y guarda la información en dos segundos.

En la memoria a corto plazo, o memoria mediata, se reconoce la información y se mantiene entre 12 y 20 segundos, aunque puede prolongarse hasta 30 segundos si está organizada. La memoria de trabajo (MT) o funcional es la que guarda y procesa durante breve tiempo la información que viene de los registros sensoriales y actúa sobre ellos y también sobre otros.

Para mantener la información o transferirla a la memoria a largo plazo es necesaria la repetición. Al igual que en la memoria sensorial, la información es registrada en la MCP de forma visual. Etchepareborda et al. (2005), refieren que la capacidad de memoria inmediata, está determinada por el número de unidades o de agrupaciones que el sujeto pueda hacer, aunque interviene en pacientes con patología neurológica, la posible semiología que presenten. Según Baddeley (1983), el estímulo, al ser atendido y percibido, se transfiere a la memoria de trabajo. Esta memoria nos capacita para recordar la información, pero, es limitada y susceptible de interferencias. Baddeley describe la MT como un mecanismo de almacenamiento temporal que permite retener a la vez algunos datos de información en la mente, compararlos, contrastarlos, o en su lugar, relacionarlos entre sí. Se responsabiliza del almacenamiento a corto plazo, a la vez que manipula la información necesaria para los procesos cognitivos de alta complejidad. La MT participa en por lo menos dos tipos de procesos: el control ejecutivo, que hace referencia al mecanismo de procesamiento de la información; y el sostenimiento activo, que constituye el concepto de almacenamiento temporal. Baddeley (2004) describe que la MT está formada por tres componentes:

- Bucle articulatorio: encargado de mantener activa y manipular la información presentada por medio del lenguaje. Por tanto, está implicado en tareas puramente lingüísticas, como la comprensión,

la lectoescritura o la conversación, así como en el manejo de palabras, números, descripciones, etc.

- Agenda visuoespacial: encargada de elaborar y manipular información visual y espacial. Se ha comprobado que está implicada en la aptitud espacial, como por ejemplo el aprendizaje de mapas geográficos, pero también en tareas que suponen memoria espacial, como el ajedrez.
- Ejecutivo central: se considera un elemento nuclear porque gobierna los sistemas de memoria; una de las lagunas del modelo modal residía en la incapacidad para explicar en qué medida el sistema cognitivo tomaba parte activa en las operaciones de retención o recuperación del conocimiento. El ejecutivo central realiza dos funciones: a) distribuir la atención que se asigna a cada una de las tareas a realizar (relevancia de la tarea, las demandas que se imponen al sistema y el grado de pericia del sujeto); y b) vigilar la atención de la tarea y su ajuste a las demandas del contexto; a medida que una tarea se domina, necesita menos atención y permite la ejecución otras tareas compatibles.

Diversos investigadores han estudiado la memoria mediata desde distintas perspectivas. Richardson (1996), consideran la MT como un sistema complejo responsable del almacenamiento y procesamiento temporal de la información, describiendo la capacidad limitada de la memoria a corto plazo. Para explicar esta condición de la función, se han utilizado ejemplos como: “la memoria inmediata es necesaria para recordar un número de teléfono de siete dígitos durante unos segundos sin dificultad. Según el autor, esta capacidad tiene un gran efecto sobre la manera de aproximarnos a las tareas cognitivas. Por otro lado, Conrad (1964,) narra que podemos procesar información referente al lenguaje en términos de sonido o significado:

- La MT es necesaria para mantener los objetivos y subobjetivos en la resolución de problemas.

- Las diferentes capacidades en la MT provocan diferencias en la resolución de problemas.
- La MT tiene la capacidad de procesar rápidamente la información.
- Una interferencia en la MT se traduce en peores prestaciones en las tareas de razonamiento.
- La MT también es necesaria en la comprensión del lenguaje.
- Sirve para almacenar información sobre un texto pronunciado o leído mientras se codifica el resto.
- Sobre la información que ha sido almacenada por un tiempo breve, los procesos de comprensión trabajan sobre ellos, para producir un significado coherente para el texto completo.
- La MT es necesaria para la comprensión de frases.

Las investigaciones propuestas, hasta el momento, sobre la retención de la información, sugieren que los sujetos retienen los estímulos por cómo se presentan, por efecto primacía (los elementos que se presentan al principio de la serie) o por efecto recencia (muestra mejor recuerdo de los elementos presentados al final de la lista). Los elementos presentados en posiciones centrales son los que peor se recuerdan.

La semiología, según Duque (2013) que podemos encontrar en pacientes neurológicos son: intrusiones, que pueden ser semánticas o no semánticas, fonémicas o no fonémicas (los pacientes introducen en el recuerdo elementos que no estaban en él); perseveraciones (los pacientes introducen en el recuerdo un estímulo que no es, y siguen cometiendo el error de introducirlo) o por interferencias (algún estímulo interfiere en lo que sí memorizó y lo que no). Hale et al. (1997), mediante el paradigma de doble tarea, han demostrado que los niños de 8 años son muy sensibles a las interferencias, esa sensibilidad desaparece pasados los 10 años, deduciéndose la presencia y uso de estrategias de coordinación o de un desarrollo progresivo del sistema de almacenamiento.

Algunos investigadores, como Tulving y Craik (2000) afirman que la memoria a largo plazo retiene la información procedente de la memoria a corto plazo mediante la repetición o algún otro proceso. Cuanto más tiempo permanezca la información en la memoria a corto plazo, y mejor se comprenda la información, mayor es la probabilidad de que sea transferida a la memoria a largo plazo. La consolidación, se refiere al momento en que los recuerdos se vuelven permanentes. Habría diferentes tipos de MLP, entre ellas la memoria explícita e implícita. La primera, es intencional, y está formada por todos los aprendizajes que hemos adquirido conscientemente. La memoria implícita es la formada por aquellos aprendizajes que adquirimos de forma no intencional y que influyen en la conducta, un ejemplo de ellos son los niños pequeños, que aprenden a utilizar las reglas gramaticales sin ser capaces de enunciar verbalmente dichas reglas ni ser conscientes de que las van usando. La MLP relacionada con un contexto espacio-temporal, es la memoria episódica. Este tipo de MLP, según Tulving (1972) trata información reciente y antigua relacionada de forma consciente, con un contexto espacio-temporal. La información que contiene está organizada temporal y espacialmente, por ello se recupera haciendo referencia al tiempo y al espacio de forma consciente. Fortin y Rousseau (1992) concluyen que la combinación de diversos modos de representación sensorial actúa como facilitadora de los procesos mnésicos.

La memoria puede ser dividida de diferentes formas, entre ellas la memoria episódica y la memoria semántica. En la memoria semántica almacenamos conocimientos didácticos sobre el mundo en que vivimos, que nos permiten adaptarnos. Fortin y Rousseau (1992), describieron que el contenido de esta memoria es abstracto, relacional y asociado al conocimiento general de conceptos. Otros autores, como Eustache (1995), explican que este tipo de memoria es la que permite a los humanos crear un modelo mental de la realidad. Siguiendo con las investigaciones anteriores, estos conocimientos son almacenados semánticamente, en un repertorio estructurado de conocimientos, mediante símbolos gráficos y lingüísticos. El conocimiento almacenado en este tipo de memorias es flexible. Estas memorias pueden ser utilizadas en diferentes

situaciones de aprendizajes iniciales o básicos en niños, así como también para la generalización de conceptos abstractos adquiridos posteriormente a lo largo de la infancia y adolescencia. Es importante señalar que, si bien la memoria semántica y episódica son dos entidades funcionalmente diferentes, actúan de manera conjunta en la construcción del conocimiento y experiencia personal de los niños.

Por último, la memoria declarativa (MD) y la memoria procedimental (MP). La MD almacena información y conocimientos de hechos y acontecimientos de forma consciente, mientras que la MP es la memoria sobre las habilidades procedimentales, implica el desarrollo de automatismos.

*- Neuroanatomía de la función mnésica.*

Kandel (2000) describe que la fijación de la información sucede cuando una serie de cambios en las conexiones celulares se vuelven permanentes durante horas. Estos cambios, a su vez, causan otros en la conectividad neuronal y se produce en cualquier estructura cerebral que participe en la memoria. Esto ocurre en el hipocampo, situado en las estructuras mediales de los lóbulos temporales. El hipocampo recibe información prácticamente de todos los ámbitos sensoriales y sobre los estados internos del individuo. La combinación interneural hipocampal forma pequeñas redes para codificar memorias episódicas que puedan corroborar las propiedades de la memoria declarativa.

Citando a Ibañez et al. (2020), los procesos de entrada de información al hipocampo y las vías que interactúan, son un complejo mapa topográfico. La información sensorial entra en las áreas corticales primarias, luego secundarias y finalmente las áreas de asociación reciben mayor información multisensorial (siendo una de las más estudiadas la encrucijada parieto-temporo-occipital, POT). Las áreas superiores proyectan a las áreas de asociación y cada área de asociación incluye información específica en función de la información sensorial que recibe. Desde estas áreas de asociación, viajan proyecciones a la región parahipocampal que consta de 3 regiones distintas (corteza entorrinal, corteza perirrinal y corteza parahipocampal o posrinal) que constituyen una importante

convergencia de información neocortical. Las áreas perirrinal y parahipocampal proyectan a partes de la corteza entorrinal y conectan con áreas corticales que previamente suministran los principales inputs. Así, la organización topográfica de la corteza anterior terminará en áreas anteriores de las cortezas perirrinales, de las cortezas entorrinales. Al contrario, las áreas corticales de asociación posteriores, tanto las parietales como las temporales, terminan en las áreas posteriores de la corteza perirrinal parahipocampal y lateral entorrinal.

A su vez (figura 17), el hipocampo está subdividido en campos que incluyen el Asta de Amón (subdividida en CA1 y CA3), la circunvolución dentada y el subículo.

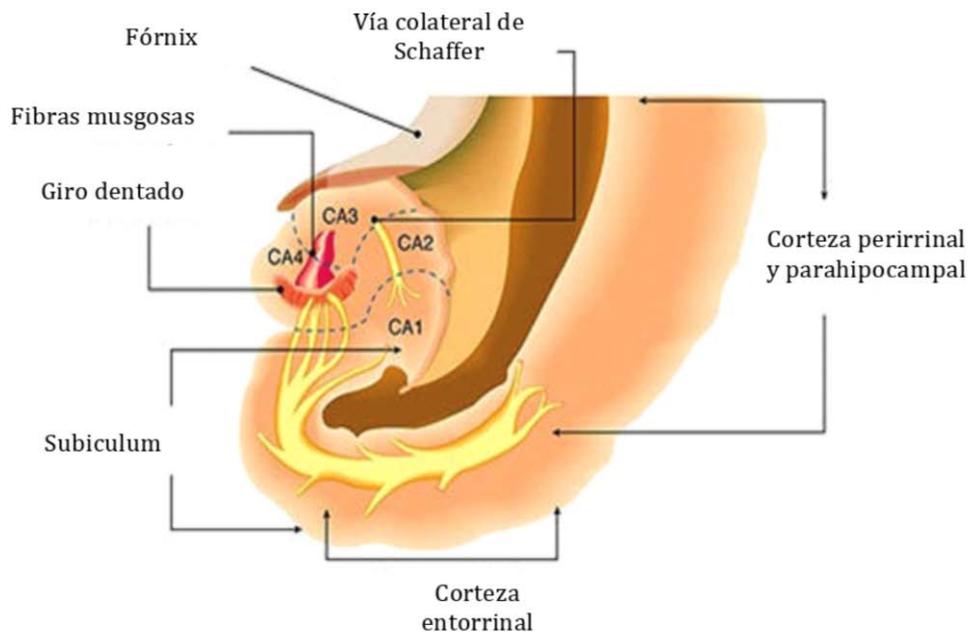


Figura 17. Representación de las formaciones hipocámpica y parahipocámpica. Anatomía de la función mnésica.

El hipocampo, de acuerdo con los estudios recabados por Redolar (2014) conecta a otras áreas a través de dos rutas. Una de éstas atraviesa un haz de fibras al que se le conoce como fórnix, que conlleva conexiones de entrada y salida con el hipocampo y zonas subcorticales. La otra vía va a través de la región parahipocampal; esta vía sustenta información de entrada y salida a neocorteza. La vía hipocámpica proyecta una vía corta, que va directa a fórnix y otra llamada vía perforante.

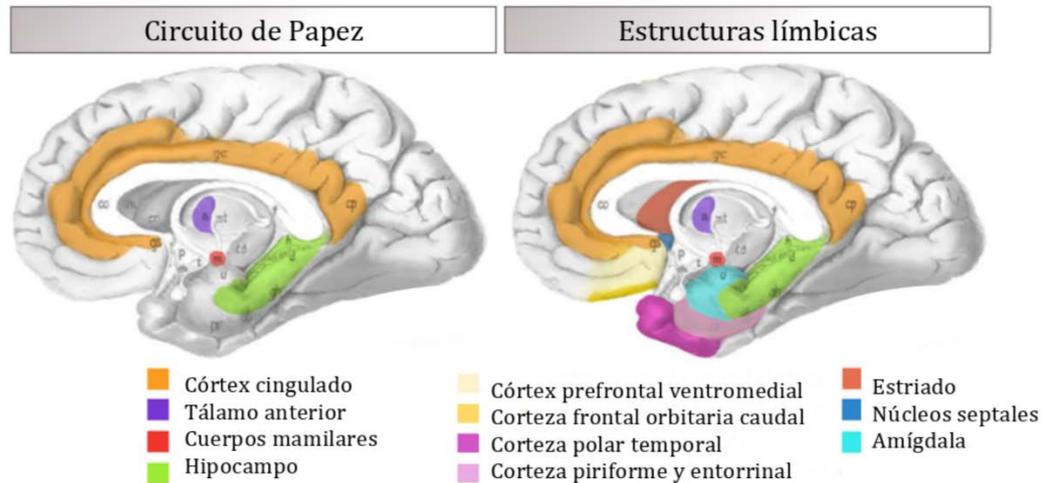


Figura 18. Estructuras del Circuito de Papez y estructuras del sistema límbico.

Uno de los sistemas que interviene en la codificación de los recuerdos, es el sistema límbico. Papez (1937), sostuvo que las experiencias sensoriales seguían caminos distintos según se tratara de pensamientos o sensaciones. Éstas ideas referidas a sistemas emocionales específicos, parecía que seguían una ruta diferente desde el tálamo al sistema límbico e hipocampo. Kluvër y Bucy (1939), describieron el síndrome que hoy lleva su nombre. Estos autores observaron que los animales pasaron a ser menos agresivos, documentando otras anomalías en la conducta social que hoy se atribuyen al mal funcionamiento de la amígdala. Años más tarde, McLean (1949), integró las dos conjeturas que, junto con sus observaciones clínicas, abogó por la existencia de un cerebro visceral e introdujo el término sistema límbico encargado de las emociones. Según el mismo autor, el sistema límbico estaba formado por el circuito de Papez, el septum, la amígdala y parte de la corteza prefrontal.

La amígdala, es una estructura fundamental para la función mnésica. Recibe entrada y salida de información sensorial desde: el tálamo, sobretodo información auditiva y gustativa; los núcleos talámicos, encargados de procesar información visual o somatosensorial y la corteza. Recibe salida directa a sistemas importantes para diferentes formas de memoria, siendo el hipocampo fundamental en la memoria declarativa, y el estriado en la memoria procedimental.

*- Desarrollo de la función mnésica*

Durante la primera infancia, estructuras límbicas como el hipocampo, el septum y la amígdala, permiten mayor capacidad de memorización, y adaptación al medio, así como de patrones aprendidos. Se observa un aumento de la capacidad de memorización verbal y visual, y aparecen los procesos de fijación y evocación. En las investigaciones de Cowan y Courage (2009), se relata que los recién nacidos pueden reconocer algunos sonidos que escucharon en el útero como la voz de su madre, indicando la presencia de la memoria de corto plazo. En el periodo de un año, los bebés pueden usar varios procesos como mantener la información, recordarla y reconocerla, a niveles básicos. En los niños, al final del primer año de vida, pueden recordar eventos específicos de forma inmediata y aparece el recuerdo demorado, la habilidad de la función permite el reconocimiento de lugares, personas y familiares, reaccionando a estímulos conocidos. Como el mismo autor expone, a partir del primer año, y con el desarrollo de la función lingüística, acontecen procesos mnésicos ayudando a que el niño pueda asociar una palabra con un evento. Amabile y Royee-Collier (1991), indican que el sistema de la memoria implícita y explícita es funcional desde temprano y que se desarrolla en paralelo, no jerárquicamente. Por lo que la memoria explícita dependería del contexto y la asociación. Por otro lado, Schacter y Moscovitch (1984), describen que la MD se desarrolla durante los dos primeros años de vida, junto con el desarrollo de la función atencional y el lenguaje. Como hemos explicado anteriormente, la repetición es un factor importante para aprender, siendo según Parkin (1993), la mejor estrategia para el desarrollo de la función.

Etchepareborda et al. (2005), describen que, en los primeros años de vida, la memoria es de carácter sensitivo, guarda sensaciones o emociones. Sucede más tarde la aparición de la memoria de las conductas, los niños y niñas prueban y ensayan movimientos, los repiten y, de forma gradual, los van grabando. De esa forma, los niños van reteniendo y aprendiendo experiencias que permiten que progrese y se adapte al entorno. El último proceso es el de desarrollo de la

memoria del conocimiento, o capacidad de introducir datos, almacenarlos de forma correcta y evocarlos cuando sea oportuno. A partir de los primeros tres años, según Gathercole (2000), aparece el sistema fonológico, al menos a nivel de la unidad de almacenamiento. Aunque no es hasta los 7 años, cuando descubre la estrategia de repetición mediante el bucle articulatorio, concepto descrito por Baddeley (1983). Según este modelo, el cerebro mantendría intactas las informaciones en el almacenamiento fonológico durante algunos segundos, si no son repetidas por el niño/a. El olvido de la información auditiva en niños, se da por efecto de similaridad entre palabras, o por la longitud de éstas. En el mismo modelo de Baddeley se describe la agenda viso-perceptiva, que recoge la ilustración visual de las palabras, posiblemente con mayor eficiencia de recuerdo para los niños/as, que no la del sistema fonológico.

Las estrategias de memoria, según McVey (1982), empiezan a utilizarse entre los 7 y 8 años, aunque es Parkin (1993), el que acuña que estas estrategias adoptan formas más elaboradas a partir de los 9 años, apoyando la idea de la consciencia, la meta-memoria. Siguiendo con el modelo de Baddeley (1983), el desarrollo del administrador central, se considera lento y tardío. Siegel (1994), describe que hay un aumento de rendimiento a partir de los 6 años, y no es lineal, sino que funciona por saltos evolutivos. Hernández (2002), apoya esta premisa y añade que esos saltos aparecen entre los 4 y 6 años y los 8 y 12 años.

### *3.3.5. Función Práctica.*

El procesamiento motor comenzaría con una representación interna, una imagen del resultado deseado del movimiento, detalla Kandel et al. (2000). Los movimientos podrían categorizarse en tres grandes conductas que se interrelacionan cuando se manifiestan a través del sistema motor: conductas reflejas, conductas motoras rítmicas y el movimiento adquirido voluntario. Éstos últimos, los movimientos adquiridos voluntarios, son las conductas que estudiamos en nuestra investigación. Sánchez (2019), describe que este tipo de movimientos se caracterizan porque cuanto mayor habilidad se desarrolla con la práctica, menos control consciente requiere y, ello estimula la ecología del

proceso de aprendizaje motor de las habilidades del ser humano.

En los estudios que versan sobre praxias, refieren Sánchez-cabeza (2015), sobre las actuales teorías del aprendizaje motor, se centran en las capacidades del sujeto dentro del contexto dado durante el desarrollo de una actividad particular para así tener una visión completa de la naturaleza del movimiento estudiado. Por tanto, existiría relación entre el movimiento, entendido como acto motor, y la cognición. La cognición es imprescindible, relatan los mismos autores, ya que el movimiento voluntario requiere voluntad e implica un procesamiento cognitivo que demanda capacidades como la percepción, atención, la capacidad para ejecutar y la emoción. En referencia al primer proceso nombrado, el proceso de percepción, que es llevado a cabo por los sentidos y el SNC que integra procesos sensoriales en información cognitivamente significativa, no puede desvincularse de la acción, ya que son esenciales de forma recíproca, los sistemas sensoriales y perceptivos proporcionan información clave sobre el estado del cuerpo.

En cuanto a la capacidad para ejecutar, dice Sánchez (2019), en el aprendizaje de acciones complejas, se demandan procesos corticales que se encargan de integrar nuestros mecanismos efectores con aquellos responsables de su ideación. Nuestros estados emocionales fijan nuestra respuesta, la emoción, la resolución de problemas y el pensamiento abstracto son elementos esenciales en el movimiento. Nuestros estados anímicos determinan en gran medida cómo responden nuestros órganos efectores motores, modificando el ritmo como la secuencia, la velocidad y aspectos relacionados con la cinética y la cinemática de las acciones. Al realizar una acción motora, usamos patrones innatos y aprendidos. La memoria de acción motora es esencial para la ejecución del gesto seleccionado, así como para el análisis sobre el conocimiento del contexto que desencadena dicha acción. Procesos de especial relevancia son la previsión, junto con la corrección de errores, toma de decisiones y los ajustes oportunos para provocar una conducta eficiente.

La relación que establecemos entre el uso de objetos cotidianos en el

contexto de una actividad y nosotros mismos, junto con la posibilidad de expresar acciones, sentimientos y significados que nos aportan las manos y las extremidades superiores, implica según Sánchez (2018), una complejidad inherente a la capacidad manipulativa. La significación de los gestos y la capacidad para entenderlos, junto con funciones complejas como el lenguaje, el empleo de herramientas o la aplicación de usos distintos a los que el objeto está destinado, muestra la extensa red de funciones para el procesamiento de la información, tanto periférica como de sistema nervioso central, que son necesarias para llevar a cabo movimientos con intención, voluntarios y aprendidos.

En la literatura se presentan diversos modelos conceptuales. Uno de ellos es el de Cubelli et al. (2000), proponen un modelo dual en el que una ruta sería la léxica, encargada del procesamiento de gestos significativos (transitivos, intransitivos y a la orden), y la otra subléxica para la imitación de gestos. Cuando el gesto es reconocido, se reproduce a través de la ruta léxica mediante la recuperación en la memoria del movimiento de la representación del gesto. Los gestos sin significado serían imitados por medio de la transformación de la información visual al acto motor utilizando una ruta subléxica.

Según Kandel (2000), el procesamiento motor comenzaría con una representación interna, una imagen del resultado deseado del movimiento. Éstos movimientos podrían clasificarse en tres grandes conductas que se interrelacionan cuando se manifiestan a través del sistema motor: conducta refleja, conducta motora rítmica y movimiento adquirido voluntario.

*- Neuroanatomía y desarrollo de la función.*

“El desarrollo de la capacidad manipulativa, ha progresado de forma paralela a la capacidad de inteligencia del ser humano”, según Sánchez (2019). Matute et al. (2007), aportan que, a los tres meses de vida, el niño ya dirige la mano hacia objetos y puede cogerlos. A los ocho meses, desarrollan la prensión manual y son capaces de coger los objetos utilizando independientemente el pulgar y el índice. Las habilidades motoras más complejas, se desarrollan

progresivamente de forma paralela a la mielinización cerebral. Shumway-Cook y Woolacott (2016), detallan que el aprendizaje motor es "un conjunto de procesos asociados con la práctica o la experiencia que implica cambios relativamente permanentes en la capacidad para producir una acción competente."

Lázaro y Berruezo (2009), hacen una división estructural en distintas fases (tabla 4), dentro de cada fase se establecen varios niveles. Desde esta teoría se establecen, en orden ascendente, las siguientes fases: desarrollo de los sistemas sensoriales, desarrollo sensorio motor, desarrollo perceptivo-motor y desarrollo de procesos superiores.

Tabla 4. Fases y etapas del desarrollo de la función práxica (Lázaro y Berruezo, 2009).

AÑOS	ETAPA	DESCRIPCIÓN
Primer año de vida	Desarrollo de los sistemas sensoriales	<ul style="list-style-type: none"><li>- En el primer nivel: desarrollo táctil, vestibular y propioceptivo</li><li>- En el segundo nivel: desarrollo del sistema visual, audición, olfato, gusto o interocepción.</li></ul>
De 1 a 3 años	Desarrollo sensoriomotor	<ul style="list-style-type: none"><li>- En el tercer nivel: tono y relajación; equilibrio y atención dinámica general; madurez de reflejos; y planificación motriz (praxias)</li><li>- En el cuarto nivel: esquema corporal, lateralidad, conciencia de respiración, capacidad de integración sensorial.</li></ul>
De 3 a 6 años	Desarrollo perceptivo-motor	<ul style="list-style-type: none"><li>- El quinto nivel: imagen corporal, coordinación visomotriz, percepción de propio cuerpo, ajuste control postural.</li><li>- Sexto nivel: destrezas de lenguaje, control atencional</li><li>- Séptimo nivel: organización espacial y estructuración espacio-temporal.</li></ul>
De 6 a 12 años	Desarrollo de procesos superiores	<ul style="list-style-type: none"><li>- Octavo nivel: motricidad fina y capacidad de inhibición motriz.</li><li>- Noveno nivel: conducta adaptativa.</li></ul>

Describir este apartado es complejo debido a la extensión de funciones en desarrollo y de estructuras que se hacen cargo de ésta función. Los receptores

sensoriales del tacto se encuentran en la piel. Éstos receptores responden a la presión, fría, calor y dolor. Al hablar de recepción táctil, nos referimos a la sensibilidad cutánea, diferenciando entre tacto pasivo (el observador no ejerce control) y activo. Cuando las presiones son profundas, cuando se mueven las articulaciones y se activan músculos y tendones, nos referimos a estímulos propioceptivos. Los receptores del sistema propioceptivo se encuentran en la piel, articulaciones, tendones, ligamentos y los receptores cinestésicos.

Al evaluar el sistema motor, un pilar fundamental es el sistema de orientación básica, el sistema vestibular, situado en el oído interno. En el que se originan gran variedad de reflejos motores tanto posturales vestibulares como reflejos vestíbulo oculares. Este sistema es el responsable de regular la postura, el equilibrio, la orientación espacial y el tono muscular. Entendemos reflejos como reacciones a determinados estímulos sensoriales que producen respuestas motoras no aprendidas.

Definiremos brevemente en este apartado la clasificación de sensibilidad de Sherrington (1952) de la sensibilidad. Los exteroceptores (vista, oído, olfato y gusto), unen al individuo con el medio y la sensibilidad interoceptiva, traslada al cerebro las sensaciones internas, procesadas en el sistema límbico. El periodo sensoriomotor, Berruezo y Lazaro (2009), lo describen como un periodo en el que se da la confluencia del desarrollo corporal, el desarrollo mental y el control emocional, así como la capacidad de integración sensorial. Las conductas motrices de base, el equilibrio y la coordinación, se consiguen después de grandes hitos de desarrollo como son el céfalo-caudal y el próximo-distal, explican Lázaro et al. (2000). El niño de en esta etapa evolutiva es capaz de andar, correr, subir y bajar escaleras y dar pequeños saltos. Un requisito para la motricidad voluntaria es la madurez de reflejos, según Illingworth (1983).

Hasta el momento hemos explicado los hitos de desarrollo motor y sensitivo para que las praxias puedan darse. En la etapa que nos ocupa, aparecen los movimientos coordinados con un fin, las praxias. Nos referimos al manejo y la manipulación de todo tipo de objetos, al aprendizaje motor que hay que aprender

y entrenar para conseguir una mayor funcionalidad. Como describen Lázaro y Berruezo (2009), los niños pequeños se comunican con acciones, incluso antes que la comunicación oral, de éstas acciones emergerán luego las estructuras cognitivas que se iniciarán con las praxias.

Un hito importante en la vida de los niños/as, según Quirós-Schrager (1980) es el esquema corporal, la recepción, registro y memoria, principalmente de la acción neuromuscular y la acción sensoriomotora que contribuyen a mantener una posición en una situación estática o dinámica. El desarrollo de la lateralidad, está conectado con la organización del esquema corporal y de conceptos de espacio y tiempo. Este constructo hace referencia al predominio motor referido a los segmentos derechos o izquierdos del cuerpo, según Lázaro (2009). En los estudios de Springer y Deutch (2001), se reportó que en la lateralidad intervienen estructuras vestibulares, la sustancia reticulada, el cerebelo y los reflejos monosinápticos, implicando los órganos sensoriales, principalmente ojos y oídos. La evolución de la lateralidad se da alrededor de los 3 años, con la percepción de división corporal en dos mitades, siendo una integración primaria del sistema postural, alcanzándose la lateralización final a la edad aproximada de 10/11 años, según Lázaro y Berruezo (2009).

Resumiendo, los logros de los niños/as en esta etapa, el objetivo final es que el niño/a organice las entradas sensoriales en su propio beneficio y uso. La capacidad para integrar la información sensorial según Ayres (2005), se desarrolla en cada individuo según las sensaciones básicas, que se integran posteriormente en la percepción corporal, la coordinación de ambos lados del cuerpo, la planificación motora, la duración de la atención y el nivel de actividad, así como la estabilidad emocional.

En los últimos años preescolares, de 3 a 6 años, el proceso perceptivo surge como resultado de una labor analítica-sintética. En este periodo las conductas motoras de base, la relación que existe entre la visión y cualquier parte del cuerpo, se vuelven más ejecutivas y con un fin más determinado para las

secuencias de prensión cúbito-palmar, radio-palmar, pinza proximal o pinza distal. En esta misma etapa se inicia la percepción del propio cuerpo, que según autores como Feldenkrais (1992), no termina de completarse ya que es posible acceder a un grado más alto de percepción del propio cuerpo. Le Bouch (1983), remarca que la aparición de la función de interiorización diferencia la etapa de percepción y sensación, permitiendo el desplazamiento atencional sobre el propio cuerpo, de forma estática y en movimiento y, ajustándose a las exigencias del medio. Éstos ajustes, según Lázaro y Berruezo (2009), conllevan grados de control postural desde el espontáneo y global, cuando aparecen acciones automatizadas a niveles posteriores, sobretodo cerebelosos y que aparecen sin pensar; y los ajustes de representación mental, en el que existe la imagen mental del movimiento antes de llevarlo a cabo, activando áreas posteriores y prefrontales. Se indica en estudios sobre neuronas espejo, que los centros del movimiento se han transformado, demostrando que el reconocimiento de las acciones de los demás, depende del patrimonio motor, según los mismos autores. Rizzolatti y Sinigaglia (2006), descubrieron el sistema de neuronas espejo, que forma una red que se activa cuando la acción es realizada por uno mismo y cuando se observa la acción efectuada por otra persona, y requiere que el sujeto haya adquirido conocimiento motor a partir de la experiencia sensorial. De especial relevancia es la organización del espacio y estructuración espacio-temporal, como las relaciones que establecemos entre los objetos, personas y acciones, que nos ayudan a configurar el mundo que nos rodea. Según Schrager (1988), la construcción del espacio sigue el desarrollo de los procesos posturales y motores de los niños/as: desde el control cefálico, el mantenimiento de la posición sentada, el gateo y la marcha.

Los procesos de excitación actúan a edades tempranas y se dirigen desde la periferia hacia estructuras subcorticales. Los procesos inhibitorios, necesitan más tiempo de desarrollo y, por tanto, actúan en edades tardías, de localización subcortical a áreas prefrontales. Ésta capacidad, según Lázaro y Berruezo (2009),

está intrínsecamente ligada a procesos atencionales de focalización y selección, prescindiendo de elementos accesorios.

Dicho esto, referimos de forma gráfica (figura 19) las ubicaciones de áreas involucradas en diferentes etapas del aprendizaje de la secuencia motora. Según Dahms et al. (2020), el aprendizaje de secuencias motoras se realiza mediante una red compleja y distribuida de regiones cerebrales, ésta red estaría formada por la corteza motora primaria (M1), la corteza premotora (PMC), el área motora suplementaria (SMA), los ganglios basales (BG), la corteza prefrontal (PFC), la corteza parietal posterior (PPC) y el cerebelo (CB).

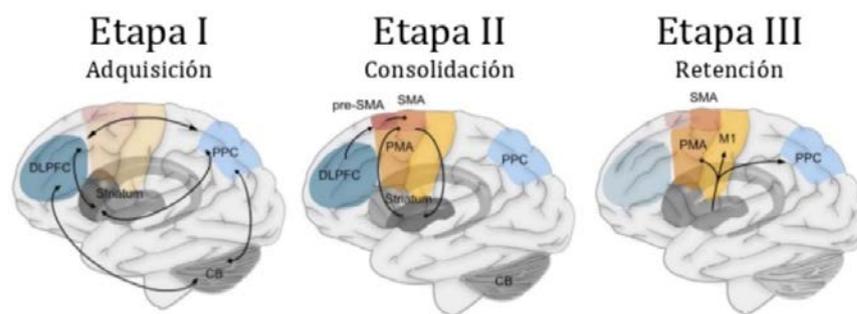


Figura 19. Representación esquemática de las ubicaciones involucradas en diferentes etapas del aprendizaje de la secuencia motora (Dahms et al., 2020).

Nota: Abreviaturas: CB, cerebelo; DLDFC, corteza prefrontal dorsolateral; M1, corteza motora primaria; PMA, área premotora; PPC, corteza parietal posterior; pre - SMA, área motora pre - suplementaria; SMA, área adicional del motor.

Por último, y enlazando con el siguiente apartado, la capacidad lingüística humana, como explica Mosterín, depende de tres sistemas: el sistema sensorio-motor, el sistema que nos permite formar conceptos y concebir pensamientos y el tercer sistema, que nos sirve para organizar ideas y articular gramaticalmente para expresar las ideas. Explicamos con más detalle en la función lingüística.

### *3.3.6. Función lingüística.*

Teniendo en cuenta la descripción de la ASHA (Asociación Estadounidense del Habla, el Lenguaje y la Audición, acrónimo en inglés: *American SpeechLanguage and Hearing Association*) el lenguaje es un sistema complejo y dinámico de símbolos convencionales que se utiliza de diferentes maneras para el pensamiento y la comunicación; evoluciona dentro de contextos específicos

históricos, sociales y culturales; es una conducta regida por reglas fonológicas, morfológicas, sintácticas, semánticas y pragmáticas; el aprendizaje y uso del lenguaje están determinados por la intervención de factores biológicos, cognitivos, psicosociales y ambientales; el uso eficaz del lenguaje para la comunicación requiere una comprensión amplia de la interacción humana, lo que incluye factores asociados tales como las claves no verbales, la motivación o los aspectos socioculturales.

Ibañez et al. (2020), partiendo de estudios relacionados con el lenguaje y el habla, exponen que otro concepto clave en esta función es el habla. El habla es un acto voluntario de fono-articulación, es el medio verbal de comunicarse. La conducta del habla es una secuencia coordinada de contracciones de la musculatura de la respiración, laringe, faringe, paladar, lengua y labios. Estas estructuras están inervadas por los nervios vago, hipogloso, facial y frénico. Los núcleos de estos nervios están controlados por el córtex motor a través de las vías corticobulbares. Y, por último, la comunicación, que es un proceso de interacción social a través de símbolos y sistemas de mensajes que se producen como parte de la actividad humana. Es una actividad inherente a la naturaleza humana que implica la interacción y puesta en común de mensajes significativos a través de diversos canales y medios para influir, en el comportamiento de los demás y en la organización y desarrollo de los sistemas sociales. Se da mediante el habla, la escritura u otro tipo de señales. La lengua y el habla son un aspecto de la comunicación, aunque según Web y Adler (2010) y Kaplan (2007) existen otros aspectos como:

- Los códigos paralingüísticos: entonación al hablar, el énfasis o acentuación, el ritmo del habla, las pausas o vacilaciones que se superponen al habla e indican actitudes y emociones del hablante.
- Elementos no lingüísticos: gestos, postura corporal, expresión facial, contacto ocular, movimientos de la cabeza y del cuerpo, distancia física.
- Habilidades metalingüísticas: permiten hablar sobre el lenguaje, analizarlo, pensar sobre él, juzgarlo y considerarlo como una

entidad independientemente de su contenido.

Al abordar el estudio del lenguaje se tienen en consideración tres dimensiones, como reporta Kaplan (2007):

- Forma: aspecto estrictamente formal y sonoro, del lenguaje. Las disciplinas que estudian la forma son la fonología (unidad de análisis son los fonemas que forman las palabras), la morfología (unidad de análisis son los morfemas) y la sintaxis (unidad de análisis son los sintagmas). La forma incluye los componentes que conectan sonidos o símbolos en un orden determinado.
- Contenido: hace referencia al significado. La disciplina que estudia el contenido del lenguaje es la semántica.
- Función: se refiere al conjunto de reglas relacionadas con el uso del lenguaje en el seno de un contexto comunicativo. La disciplina que estudia el uso del lenguaje es la pragmática.

En cuanto a los componentes del lenguaje, según Kolb y Wishaw (2006), cabe destacar los siguientes componentes como se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Componentes del lenguaje. Teoría de Kolb y Wishaw (2006).

Componentes del lenguaje	Descripción
Fonemas	Unidades individuales de sonido, cuya concatenación en un orden concreto produce morfemas.
Morfemas	Las unidades más pequeñas de la palabra que tienen sentido y cuya combinación genera la palabra.
Sintaxis	Combinaciones admisibles de palabras en frases y oraciones (gramática)
Lexicón	El conjunto de todas las palabras en un lenguaje concreto; cada palabra léxica incluye toda la información, con ramificaciones morfológicas o sintácticas, pero no incluye el conocimiento conceptual.
Semántica	El significado correspondiente a todos los ítems léxicos.
Prosodia	Entonación vocal que puede modificar el significado literal de palabras y oraciones.
Discurso	Unión de oraciones de modo que constituyan una narrativa.

- *Modelos teóricos de desarrollo y adquisición de la función.*

Elman (1996), utilizó tres expresiones para explicar el proceso cognitivo del lenguaje. Éstas son: aprendizaje, expresión y desarrollo del lenguaje, que llevan

al niño al dominio de la lengua. Aunque los significados de estas expresiones conllevan matices teóricos, que explicamos brevemente. Fitch (2005), en una descripción sobre la teoría lingüística de Chomsky, describió que el primer término arraigado de la lingüística, implica que la adquisición de la gramática de la propia lengua depende de información genética específica y que el entorno, es el desencadenante. Según esta misma teoría, el proceso de adquisición es, en lo básico de la función, independiente de otros desarrollos del niño, cognitivos o sociales. Como breve repaso de los postulados generales que propone Chomsky (), la universalidad, el innatismo, la competencia y actuación y el generativismo sería los pilares fundamentales del modelo de gramática generativa. El aprendizaje provendría de la psicología, vinculado al conductismo. Skinner propuso que la experiencia, el aprendizaje asociativo, y el refuerzo de los adultos, eran los agentes de la configuración gradual de la “conducta verbal” en el niño. En la actualidad, hay modelos psicológicos que describen el desarrollo como un proceso ontogénico, gradual, complejo, y adaptativo.

El lenguaje se desarrolla a una extraordinaria velocidad a lo largo de los primeros años de vida, aunque hay periodos críticos para el desarrollo. Cabría señalar algunas hipótesis al respecto, como la de Lennberg (1967), que describe que determinados sucesos biológicos relacionados con el desarrollo del lenguaje sólo se pueden producir en un periodo crítico temprano y, determinados sucesos lingüísticos deben producirse en el niño durante este periodo para que se desarrolle de forma normal. El mismo autor refiere que la curva acelerada de crecimiento del encéfalo durante los primeros años de vida se equipara con la rápida adquisición temprana del lenguaje por parte del niño, y que las capacidades lingüísticas primarias se alcanzan hacia los 4-5 años de edad disminuyendo la capacidad para adquirir el lenguaje después de la pubertad (momento en que se detiene el crecimiento acelerado del encéfalo). En relación a la lateralización, aparecen teorías como:

- la hipótesis de equipotencialidad de Lennberg (1967), de aportan que los dos hemisferios pueden hacer el lenguaje, pero el izquierdo

es el que termina especializándose.

- la hipótesis del determinismo reversible, en la que se propone que el hemisferio izquierdo está especializado en el lenguaje al nacer y el derecho sólo asumirá funciones si se lesiona en una gran área.
- la explicación emergentista de Lidzba y Krägeloh-Mann (2005), dando importancia a los dos hemisferios.

*- Neuroanatomía de la función lingüística.*

Las regiones del cerebro implicadas en el lenguaje, según Redolar (2015) son: la circunvolución angular, el lóbulo temporal anterior, la circunvolución parietal inferior, la circunvolución temporal inferior, la circunvolución frontal inferior izquierda, la circunvolución frontal media, la circunvolución temporal media, el lóbulo occipital, la corteza premotora, la circunvolución frontal superior, la circunvolución supramarginal y la circunvolución temporal superior (figura 20).

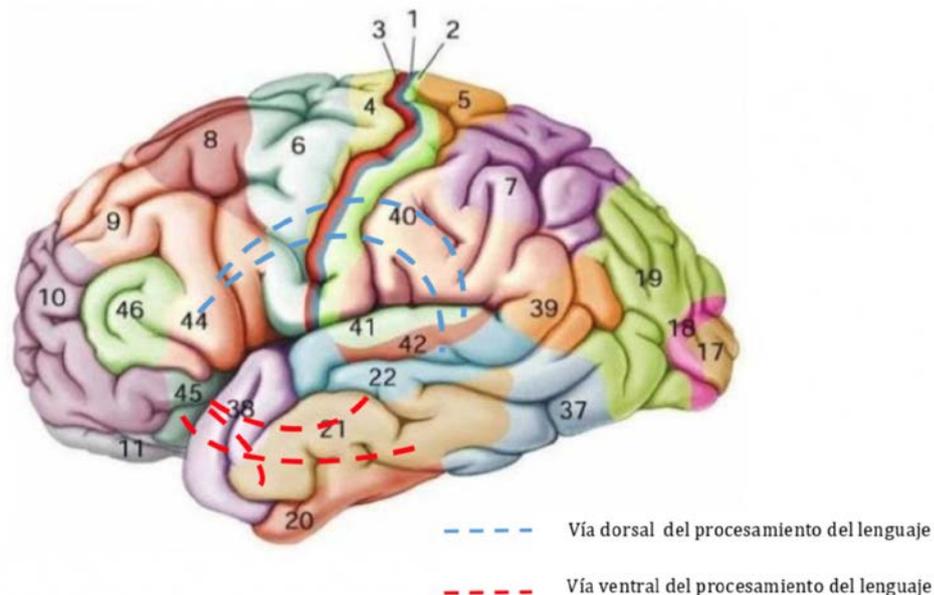


Figura 20. Principales regiones anatómicas según nomenclatura de Brodmann basada en divisiones citoarquitectónicas.

En referencia a las fibras de sustancia blanca en el circuito dorsal, pertenecería el fascículo arqueado (con sus diferentes segmentos), el territorio de Broca y el territorio de Geschwind. Estas conexiones del circuito dorsal son importantes en la formación de representaciones audiomotoras, procesamiento

fonológico y memoria a corto plazo fonológica. En la siguiente figura representada según áreas de Broadmann, incorporamos las principales vías de procesamiento del lenguaje.

Para finalizar este apartado, es de interés nombrar las fibras de sustancia blanca en el circuito ventral (figura 21), que transmiten información entre distintas regiones del lóbulo temporal, conectando el parietal inferior y la corteza occipital media, y con la corteza prefrontal vía de gancho del hipocampo (uncus). Se destacan el fascículo inferior frontooccipital, el fascículo inferior longitudinal y el fascículo uncinado, relevantes en el procesamiento conceptual y mnésico.

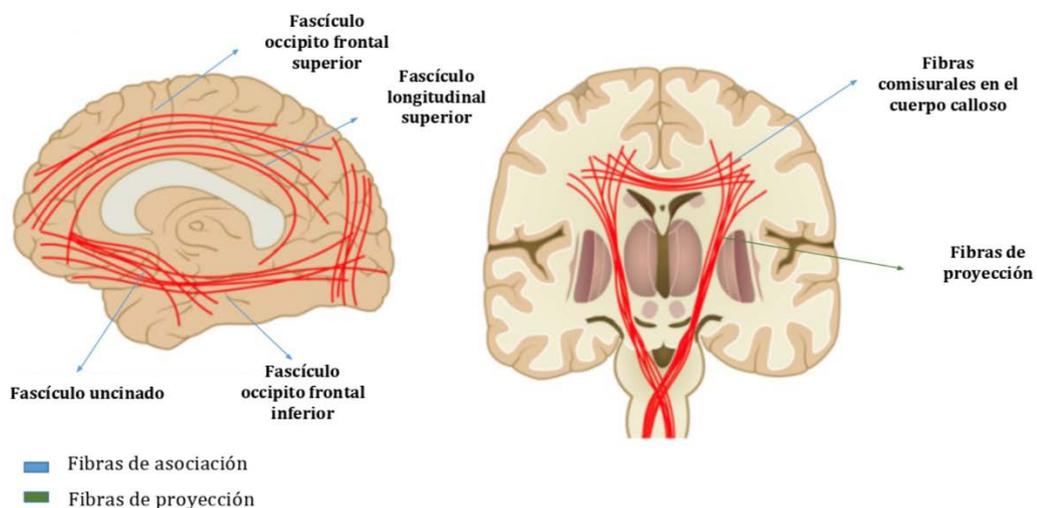


Figura 21. Fibras de sustancia blanca, vías de asociación y de proyección.

En relación con pruebas complementarias como el PET, en un estudio sobre el consumo de glucosa, según Narbona (2006), se observó un aumento rápido global del consumo total durante los tres primeros años y luego un decremento progresivo hasta la edad adulta. Considerado por regiones, la progresión el autor propone que es occipitofrontal y el patrón topográfico adulto se alcanza al final del primer año.

*- Desarrollo de la función lingüística.*

Como hemos descrito anteriormente, el peso del encéfalo se modifica con el desarrollo neurológico, Webb y Adles (2003) exponen la cronología general del

desarrollo lingüístico infantil desde el nacimiento del niño hasta los 12 años de edad, explicados en la tabla 6.

Tabla 6. Hitos del lenguaje. Datos relacionados con la edad y peso del encéfalo.

Edad	Hitos del lenguaje	Peso encéfalo (en gramos)
Nacimiento	Llanto	335
3 meses	Arrullos y llanto	516
6 meses	Balbuces	660
9 meses	Jerga con entonación	750
12 meses	Aproximación a las primeras palabras	925
18 meses	Denominación inicial	1.024
24 meses	Combinación de dos palabras	1.064
5 años	Frases	1.180
12 años	Peso correspondiente a maduración completa del cerebro	1.320

Según Narbona (2006), se deben dar unas condiciones fisiológicas para que aparezca el lenguaje. Divulgando que existe una correlación entre la activación de determinadas áreas neurológicas y la puesta en marcha de funciones que sabemos residen en esas áreas. Entre estas condiciones está la mielinización, en el segundo mes se da la radiación óptica que da lugar durante el primer año de vida a la proyección corticoespinal y la radiación acústica postalámica. Desde el primer año a los 5 años de vida, se forma una red de finas conexiones multineuronales entre axones, sus colaterales y las espinas dendríticas, denominada neuropilo, con proyecciones a cortezas asociativas intracorticales temporales que se darán hasta el séptimo año de vida aproximadamente con proyecciones hacia el prefrontal. El mismo autor expone que hay lateralización hemisférica del lenguaje, ya que en estudios de escucha dicótica se observa ventaja del oído derecho ya en el primer trimestre de vida extrauterina; así como una distribución funcional intrahemisférica izquierda, apareciendo una integración diferenciada de la comprensión y la expresión en el eje postero-anterior silviano desde la edad de tres años. Existe asimetría, observada en estudios mediante pruebas de EEG y de Potenciales Corticales, con valores relativamente menores en el hemisferio izquierdo ya a la edad de tres meses, acentuándose paulatinamente hacia la pubertad. Elman et al. (1996), relaciona la función cognitiva con los cambios anatómicos e histológicos del sistema nervioso

central, descritos en la tabla 7.

Tabla 7. Función cognitiva y cambios anatómicos en el SNC.

Meses	Cambios histológicos	Cognición
Nacimiento	Finalización de formación celular y migraciones.	Sesgo hacia el hemisferio izquierdo para algunos estímulos de habla.
8-9 meses	Establecimiento de conexiones de larga distancia entre regiones del córtex. Establecimiento de las distribuciones de actividad metabólica entre las regiones de forma parecida al cerebro adulto.	Comprensión de palabras; supresión de contrastes extraños al habla materna; comunicación intencional para sonidos y gestos; imitación de sonidos y acciones nuevas; cambios de categorización y memoria.
16-24 meses	Aceleración rápida del número de sinapsis entre regiones del córtex.	Aceleración de crecimiento en el vocabulario e inicio de combinación de palabras, seguidas por una rápida aceleración de la gramática. Incremento de la categorización y juego simbólico.
48 meses	Nivel máximo de metabolismo cerebral.	Estructuras gramaticales medianamente adquiridas; inicio de estabilización y automatización.
4 años- adolescencia	Lento declinar monotónico de la densidad sináptica y de los niveles de metabolismo cerebral.	Incremento en la accesibilidad de las formas gramaticales complejas. Lento decremento de la capacidad para aprender segundas lenguas y de recuperación en las afasias.

### 3.3.7. Funciones Ejecutivas (FFEE).

Lezak (1982) define las funciones ejecutivas como las capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. El autor las detallaba como:

- Capacidades necesarias para formular metas (motivación, conciencia de sí mismo y modo en la percepción de su relación con el mundo).
- Facultades empleadas en la planificación de los procesos y las estrategias para lograr los objetivos (capacidad de adoptar una actitud abstracta, valorar las diferentes posibilidades y desarrollar un marco conceptual que permita dirigir la actividad).
- Capacidades implicadas en la ejecución de planes (iniciar,

proseguir y detener secuencias complejas de conducta de un modo ordenado e integrado).

- Aptitudes para llevar a cabo esas actividades de un modo eficaz (controlar, corregir y autorregular el tiempo, la intensidad y otros aspectos cualitativos de la ejecución).

A su vez, Sholberg y Mateer (1989) consideran que las funciones ejecutivas abarcan una serie de procesos cognitivos, entre los que destacan la anticipación, elección de objetivos, planificación, selección de la conducta, autorregulación, autocontrol y uso de retroalimentación. Aunque la definición más usada para describir ésta función es la propuesta por Goldberg (2002). Utiliza la metáfora del 'director de orquesta' para describir el papel que desempeñan los lóbulos frontales en el control ejecutivo. Según esta metáfora, los lóbulos frontales, son el principal sustrato anatómico de las funciones ejecutivas, y serían los encargados de coordinar la información procedente del resto de estructuras cerebrales con el objetivo de realizar conductas proposicionales o dirigidas a un fin. La corteza prefrontal desempeña según Tirapu-Ustárrroz et al. (2005), un papel fundamental en la conducta humana y en el control de los procesos cognitivos, los lóbulos frontales se hallan implicados en la ejecución de operaciones cognitivas específicas, tales como memorización, metacognición, aprendizaje, razonamiento y resolución de problemas. Por tanto, permiten el control, la organización y la coordinación de diversas funciones cognitivas, respuestas emocionales y comportamientos, mediante un amplio conjunto de funciones de autorregulación denominadas funciones ejecutivas. En el 2007, los mismos autores proponen que tal constructo hace referencia a la capacidad de hallar soluciones para un problema novedoso, llevando a cabo predicciones de las consecuencias a las que nos puede llevar cada una de las soluciones imaginadas.

*- Neuroanatomía de las FFEE.*

Se asume, por la literatura consultada, que las funciones ejecutivas dependen de un sistema neuronal distribuido en el cual la corteza prefrontal (CPF) desempeña un destacado papel. El CPF tiene conexiones corticocorticales

con prácticamente todo tipo de córtex asociativo sensorial y paralímbico. Asimismo, posee una rica red de conexiones neuronales con regiones subcorticales (principalmente ganglios basales, tálamo e hipocampo). Esta extensa red de conexiones permite que el CPF monitorice la información a diferentes niveles de complejidad, a fin de controlar y regular nuestros comportamientos, puntualiza Tirapu-Ustárróz et al (2008). Se recogen en la siguiente figura las regiones involucradas en las FFE.

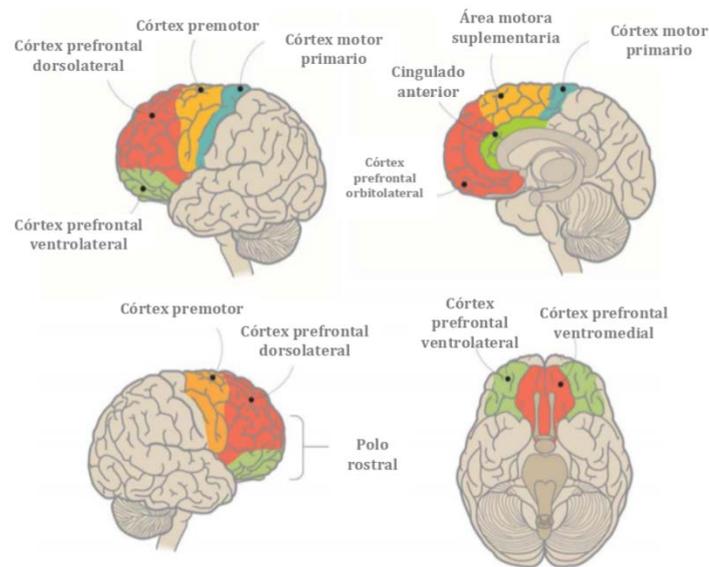


Figura 22. Subregiones del córtex prefrontal (Tirapu-Ustárróz et al., 2008).

Alexander et al (1991) describieron la existencia de cinco circuitos frontosubcorticales organizados de forma paralela y segregados, desde el punto de vista funcional como estructural. Según Cummings et al. (1985), tres de estos circuitos resultan relevantes para el control ejecutivo: el prefrontal dorsolateral (interviene en la conducta ejecutiva), el orbitofrontal (interviene en la conducta social) y el cingulado anterior (interviene en los aspectos más motivacionales). Habría distintos modelos explicativos de la función, que tratan de precisar y explicar este constructo; en concreto, los modelos de acontecimiento complejo estructurado (Grafman), codificación adaptativa (Duncan, 2001), información contextual (Cohen, 1996), memoria de trabajo (Baddeley, Petrides, Goldman-Rakic), modelos factoriales (Miyake) y teoría integradora (Miller y Cohen, 2001). Existen otros modelos explicativos, como la teoría del filtro dinámico

(Shimamura), la teoría de la complejidad cognitiva y control (Zelazo), el modelo de los ejes diferenciales en el control ejecutivo (Koechlin), la hipótesis de la representación jerárquica (Fuster), el modelo de control atencional (Stuss), el sistema atencional supervisor (Shallice) y la hipótesis de la entrada (Christoff, Burgess).

Las funciones ejecutivas son una entidad compleja. Tirapu-Ustárroz las define como una combinación de múltiples capacidades cognitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, la formación de planes, el inicio de las actividades, su autorregulación y la habilidad para llevarlas a cabo eficientemente.

Las propuestas realizadas por los diferentes autores, se complementan unas a otras. Coinciden en la idea de que las funciones ejecutivas posibilitan al individuo controlar y regular su conducta a través de diversos procesos cognitivos. El autor describe cuatro afirmaciones básicas para la comprensión del constructo 'funciones ejecutivas' y su relación con la corteza prefrontal:

- Distintas regiones de la corteza prefrontal se relacionan con diferentes aspectos del funcionamiento ejecutivo.
- Una misma región puede estar implicada en distintas funciones en momentos diferentes.
- La corteza prefrontal se relaciona tanto con áreas corticales posteriores como con regiones subcorticales.
- La corteza prefrontal se caracteriza por una gran 'flexibilidad neuronal'.

Los conceptos básicos que se pueden extraer de éstas teorías y que nos sirven en la valoración de nuestros pacientes, son:

- Inhibición: Nigg propone una taxonomía del fenómeno de inhibición, planteando tres tipos: inhibición ejecutiva (se refiere a la supresión o el control intencionado de estímulos o respuestas, en beneficio de objetivos a largo plazo. Dentro de este tipo establece

cuatro procesos, el control de la interferencia, inhibición cognitiva, inhibición comportamental e inhibición oculomotora; Inhibición motivacional (referiría a la supresión de respuestas ante señales de castigo o ante algún estímulo novedoso); e Inhibición automática: se manifiesta principalmente en los procesos atencionales mediante dos mecanismos, la supresión de estímulos recientemente inspeccionados y la supresión de información en localizaciones no atendidas mientras se atiende a otras).

- La corteza prefrontal se relaciona con varias actividades mnésicas: la memoria prospectiva, los procesos de codificación, el control de la interferencia, la metamemoria, la memoria de la fuente, la memoria de trabajo (de especial relevancia en relación al desarrollo infantil), los procesos de codificación, la recuperación de contenidos de la memoria a largo plazo y la verificación de contenidos.
- Flexibilidad cognitiva: la capacidad de adaptar las elecciones a las contingencias que se presentan, lo que supone, inhibir la primera elección y dirigirse hacia otra que es útil.
- Planificación. Según Jiménez (2005), los pasos de la planificación serían: plantear un objetivo, idear el plan de acción, medios mediante los que puede lograrse el plan en una secuencia temporal apropiada y ejecución de pasos en un orden adecuado.
- Previsión: considerar lo que puede ocurrir.
- Monitorización: observación de una actividad en curso

*- Desarrollo de las FFEE.*

García-Molina (2009) defiende que: el desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y la adolescencia implica el desarrollo de una serie de capacidades cognitivas que han de permitir al niño: a) mantener información, manipularla y actuar en función de ésta; b) autorregular su conducta, logrando

actuar de forma reflexiva y no impulsiva; y c) adaptar su comportamiento a los cambios que pueden producirse en el entorno. Durante los primeros años de vida, nuestra conducta está a merced de estímulos ambientales accidentales. En lugar de actuar, reaccionamos. Sin embargo, en edades tempranas ya es posible observar en el niño conductas que sugieren que algunas de las capacidades cognitivas que integran las funciones ejecutivas han iniciado su desarrollo, si bien a esta prematura edad el control ejecutivo es aún muy frágil y precario. Se alcanza una capacidad ejecutiva similar a la observada en el adulto entre la adolescencia y principios de la segunda década de vida.

El mismo autor relata los hechos madurativos que se deben dar para que acontezcan las FFEE:

- En el lóbulo frontal la cantidad de mielinización, de sustancia blanca, aumenta linealmente de los 4 a los 13 años, y no se completa hasta la edad adulta. El volumen de sustancia blanca prefrontal no cesa de aumentar durante la infancia y adolescencia.
- El volumen de la sustancia gris del lóbulo frontal aumenta hasta la adolescencia, disminuyendo a partir de ahí.
- La poda sináptica es mucho más tardía en las cortezas dorsolaterales prefrontales que en otros lugares.

En el libro *Principios de la función del lóbulo frontal*, Stuss (2013), apunta que, dentro de la corteza prefrontal el proceso de mielinización finaliza antes en la corteza orbitofrontal que en la corteza prefrontal dorsolateral. Dice Diamond (2002) en sus estudios sobre el desarrollo normal de la corteza prefrontal desde el nacimiento hasta la adultez temprana, que la diferenciación y división de la corteza prefrontal en capas no finaliza hasta los 4 años, aproximadamente.

### *3.3.8. Cognición social.*

La cognición social puede definirse según Butman (2001), como un proceso neurobiológico, psicológico y social, por medio del cual se perciben, reconocen y evalúan los eventos sociales, para construir una representación del ambiente de

interacción de los individuos (Adolphs, 2001), y posteriormente generar el comportamiento social adecuado. Se relaciona, según Pelphry, Adolphs y Morris, 2004, con la percepción social y el estilo atribucional. Butman (2001) describe que este proceso es netamente biológico e implica la representación mental de la situación social y la estructuración de diversas opciones de respuesta, de las cuales se elige la más adecuada para mantener la interacción en un ambiente constantemente cambiante, en el que las respuestas emitidas por otros individuos pueden ser muy diversas.

Algunos de los procesos que son parte de la cognición social, son:

- La identificación, expresión y manejo de emociones.
- La teoría de la mente, el término teoría de la mente (TOM en inglés, *theory of mind*) se acuñó a finales de la década de los setenta por Premack y Woodruff (1978), para referirse a la capacidad de inferir estados mentales en otras personas. La TOM, según Butman (2001) se constituye a partir de otros procesos como el análisis de la dirección de la mirada, el procesamiento de información no verbal, según Adolphs (2003) en la asignación de metas e intenciones y el animismo, y se desarrolla de manera paulatina desde la infancia según Wilde, Astington y Barriault (2001), aunque es evidente hacia los cuatro años de edad con la atribución de creencias falsas como reporta Adolphs (2003).
- Empatía, comprensión de las consecuencias emocionales que tiene una circunstancia o comportamiento propio en otra persona. Estas consecuencias, detalla Adolphs (2003), se comprenden gracias al proceso de simulación o imitación, la cual activa la corteza premotora y la acción de las neuronas espejo.

### 3.3.9. Signos y síntomas cognitivos.

Atendiendo a la localización estructural, anteriormente hemos citado a diversos autores que relacionan la patología cognitiva en DMD/DMB con

afectación cerebelosa. Schmahmann describió a finales del s. XX el síndrome cerebeloso cognitivo afectivo (CCAS siglas en inglés). En una revisión más reciente, propuesta por el mismo autor, el perfil neuropsicológico propuesto por Schmahmann et al. (2017), se caracteriza por alteración en las siguientes funciones y procesos:

- Funciones ejecutivas: deficiencias en memoria de trabajo, planificación, secuenciación, auto-organización, o falta de estrategias de resolución de problemas. Incluyendo signos como la perseveración y rigidez cognitiva. Los déficits de memoria de trabajo que se han informado en pacientes cerebelosos dependen de una red de regiones corticales fronto-parietales, así como de estructuras subcorticales (Rowe y col., 2000). La disminución de los recursos de atención también puede contribuir al deterioro de la memoria de trabajo (Egeland y col., 2003).
- Función lingüística: déficits en lenguaje de tipo expresivo, dificultades para encontrar palabras, así como mutismo en aquellos con daño en el vermis. Déficit en la producción de palabras orales, en procesamiento de sintaxis y procesamiento fonológico. Según Schmahmann, los déficits en fluidez de tipo semántica probablemente reflejan una recuperación ejecutiva disfuncional del conocimiento semántico que se da por circuitos cerebro-cerebelosos prefrontales, en lugar de un defecto de almacenamiento primario asociado con la patología del lóbulo temporal medial. Se observan déficits metalingüísticos en los pacientes cerebelosos, que se manifiestan como una comprensión deficiente de la metáfora, la ambigüedad y la inferencia (Guell y col., 2015).
- Función visoespacial: se observó que los pacientes tenían problemas en la percepción de orientación de líneas. Esto podría explicarse según el autor, por una alteración en el lóbulo posterior

del cerebelo, que está vinculado a las cortezas de la asociación parietal posterior cerebral relacionadas con representaciones internas de los mapas espaciales y con las cortezas premotoras dorsales. Ambas áreas corticales cerebrales están involucradas en tareas de transformación espacial y rotación mental. Levisohn y col. (2000), describieron cómo el desarrollo disfuncional mostraba deficiencias en la ejecución y planificación de copia de la figura compleja.

- **Función mnésica:** se caracteriza por déficits en la recuperación y el aprendizaje asociativo. Se observaron deficiencias en el recuerdo inmediato y a corto plazo. Según estudios recientes en neurociencia cognitiva, mientras que los aspectos ejecutivos de la memoria (velocidad y precisión de la recuperación) parecen estar bajo la influencia del cerebelo, el almacenamiento de memorias declarativas parece escapar de la influencia de éste. Por tanto, en un paciente con enfermedad cerebelosa, la pérdida de memoria (incapacidad para recordar palabras de opción múltiple) debe considerarse como un signo que nos direcciona a una base no cerebelosa del deterioro de la memoria.

Así como de aspectos conductuales que se manifiestan como irritabilidad, impulsividad, desinhibición y labilidad emocional.



# **Capítulo 4.**

## **Método**



Desde 2014, valoramos la funciones y procesos cognitivos de pacientes con enfermedades neuromusculares, con una actividad asistencial exclusiva. Desde la práctica clínica diaria, con experiencia en la Consulta de Neurología Pediátrica de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Politécnico y Universitario La Fe (HPyULaFe), surge la idea de este proyecto de investigación.

## **1. Motivaciones del trabajo.**

Al ser Unidad de Referencia Nacional e Internacional en Enfermedades Raras (CSUR), acuden pacientes de todas las comunidades, incluyendo pacientes de otros países de la Unión Europea.

Los pacientes con enfermedades neuromusculares acudían a consultas de rehabilitación, cardiología, neumología, neurología pediátrica y a los ensayos clínicos. En estos dos últimos, observamos que algunos pacientes presentaban disfunción cognitiva atencional, y no entendían las instrucciones motoras básicas que se les pedía para realizar las escalas funcionales, por ello surgió la idea de

estudiar de una forma más exhaustiva la patología cognitiva. Durante la consulta de neurología, intercambiábamos impresiones con los familiares, con la preocupación de si la disfunción cognitiva se debía a la misma enfermedad. Solo estudiando una muestra significativa de pacientes, podríamos entender cómo funcionaba la patología en edad pediátrica.

A nivel internacional, hay numerosos trabajos en la literatura científica del estudio cognitivo de las miopatías, tanto en edad pediátrica como en edad adulta. Estudios que lideran el equipo del PhD Dr. Muntoni y el PhD Dr. Mercuri y que junto a otros equipos de investigación intentan dilucidar el origen de los signos y síntomas cognitivos. Estas enfermedades neuromusculares se suelen estudiar por la patología motora, evidente desde temprana edad, al ser una patología degenerativa, la muestra de pacientes en edad pediátrica era difícil de obtener. Los avances farmacológicos y médicos han propiciado que los pacientes consigan llegar a edad adulta y con ello, el descenso de mortalidad infantil.

Las funciones y procesos cognitivos se han estudiado desde hace siglos, pero será en la década de los noventa con el nacimiento de la Neurociencia cognitiva, cuando se inicia el estudio de los mecanismos en los que se fundamentan los procesos y funciones cognitivas y su implicación en la cognición en los seres humanos. La demanda actual se da por disfunciones cognitivas, a las que anteriormente no se les prestaba atención. Los niños reciben información sensorial que deben de integrar para ser funcionales en el medio, y para esto requiere que se produzcan modificaciones sinápticas y neuronales. En la patología que estudiamos, estos aprendizajes se pueden ver mermados por fallos proteicos como falta de distrofina.

La aplicación de este estudio fue inmediata, en beneficio del paciente y del facultativo. Los pacientes recibieron un informe cognitivo de disfunciones en los procesos cognitivos, y estuvimos en contacto con sus rehabilitadores acompañándoles en el proceso de intervención, viendo cambios en las sesiones de valoración a los seis meses. En cuanto a los especialistas que valoraron la funcionalidad, se pautaron distintas formas de abordar al paciente, siendo significativa la recepción de información y mayor colaboración del paciente, así como la consecución de objetivos con este.

Ampliamos durante el 2020 las valoraciones de los mismos pacientes y de una muestra de más de 60 pacientes DMD/DMB. Además, la intención del equipo es ayudar en la creación de un protocolo de estudio, buscando marcadores cognitivos sensibles.

## **2. Planteamiento del trabajo.**

Hasta la actualidad a nivel nacional, no se ha estudiado la patología cognitiva en una cohorte española de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne y Distrofia Muscular de Becker. Debido a las observaciones clínicas en consulta y a la falta de datos que nos pudieran orientar sobre la patología cognitiva, se plantea el estudio de las implicaciones cognitivas en la enfermedad.

## **3. Hipótesis.**

En los grupos de investigación a nivel internacional, el Dr. Mercuri y Dr. Muntoni anteriormente citados, relacionan la patología cognitiva con la enfermedad, por tanto, la disfunción cognitiva podría deberse a un déficit de la proteína distrofina.

Así se plantean las siguientes hipótesis:

- H0 (nula): los pacientes con diagnóstico de DMD/DMB, no padecen disfunción en los procesos y funciones cognitivas.
- H1 (alternativa): los pacientes con diagnóstico de DMD/DMB, padecen disfunción en los procesos y funciones cognitivas.

## **4. Objetivos.**

Para demostrar la hipótesis, se plantearon los siguientes objetivos:

### **4.1. Objetivo general.**

Profundizar en el estudio de procesos y funciones cognitivas según la etiología y la edad. Para ello, se distribuyó a pacientes DMD/DMB y se realizó un estudio intergrupo con pacientes control.

## **4.2. Objetivos específicos.**

- Determinar si existía disfunción cognitiva según el espectro mutacional en los exones por debajo de 30, 45 y 63 de los pacientes DMD/DMB.
- Determinar si los antecedentes familiares jugaban un papel fundamental en la disfunción cognitiva.
- Determinar si padecer mutación, deleción o duplicación tiene relación con la disfunción cognitiva.
- Determinar si padecer una disfunción motora afecta al cociente intelectual
- Estudiar las implicaciones conductuales y emocionales según la percepción de los padres.

## **5. Material y métodos.**

### **5.1. Diseño del estudio.**

Diseño transversal. Estudio observacional analítico de casos y controles valorando las funciones y procesos cognitivos en pacientes con diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne y Distrofia Muscular de Becker.

El comité ético del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Politécnico y Universitario La Fe (iisLaFe), aprobó este estudio.

#### *5.1.1. Definición de casos. Criterios de inclusión y criterios de exclusión.*

Definición de caso: diagnóstico genético y clínico de DMD/DMB según criterios de (CIE-10: G71.0).

- Criterios de inclusión: pacientes de sexo masculino de edades entre 3-16 años con diagnóstico de Distrofinopatía
- Criterios de exclusión: trastorno psiquiátrico; patología neurológica; secuela de encefalopatía hipoxico-isquemica

perinatal; trastornos del neurodesarrollo no asociado a la enfermedad.

#### *5.1.2. Definición de control. Criterios de inclusión y criterios de exclusión.*

Definición de control: sin diagnóstico neurológico según criterios DSM-V o CIE-10.

- Criterios de Inclusión: pacientes entre 3 y 16 años de sexo masculino sin patología, y rendimiento académico dentro de edad normativa (niños escolarizados).
- Criterios de exclusión: retraso Mental (CI < 75), trastorno del desarrollo evolutivo, trastorno psiquiátrico.

#### *5.1.3 Reclutamiento de pacientes.*

En referencia al contexto, tras el planteamiento de la hipótesis de trabajo se realizó un estudio de casos y controles, siguiendo las indicaciones de buenas prácticas clínicas (GCP; *Good Clinical Practice*) de la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) para la investigación en seres humanos, según los principios éticos y de los psicólogos y código de conducta de la asociación americana de psicología (APA), así como el código deontológico establecido por el Colegio Oficial de Psicólogos (COP) el 2010, y los Principios GCP y el Código de Regulaciones Federales (CFR) para ensayos de investigación clínica en los EE. UU.

Se realizó un estudio de los casos y sujetos control con historia abierta en el Hospital Politècnic i Universitari La Fe. La recogida de datos se realizó durante los años 2017-2018, tanto de datos para anamnesis como de los datos de las pruebas cognitivas para valorar diagnóstico neuropsicológico. Las variables clínicas se extrayeron de las bases de datos del Unidad de Enfermedades Neuromusculares Raras (UENR). Mediante entrevista con los familiares recogimos datos de indicadores demográficos (edad, sexo, nivel educativo).

En la muestra se incluyeron 99 niños, 60 casos (60,6%) y 39 controles (39,4%), nacidos entre enero de 2003 y diciembre de 2016. Las valoraciones cognitivas se realizaron durante el año 2019 en la consulta de neurología pediátrica neuromuscular (HPyULaFe).

Tabla 8. Pacientes DMD/DMB y controles.

	Frecuencia
BECKER	19
DUCHENNE	41
CONTROL	39
Total	99

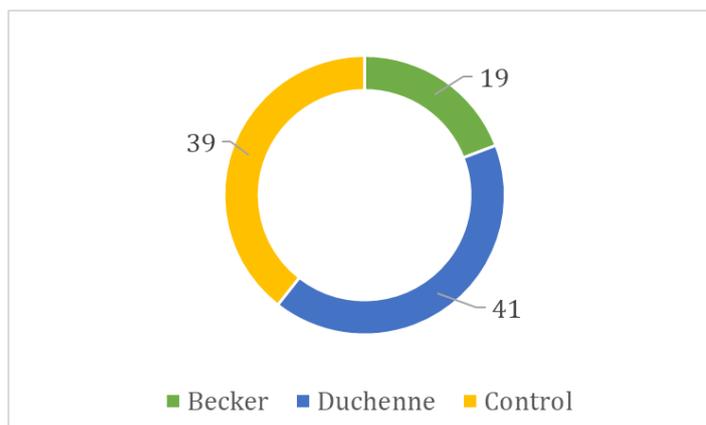


Figura 23. Porcentaje de sujetos por grupo.

CASOS: la selección de pacientes se obtuvo de la base de datos de la Unidad de patología Neuromuscular y Enfermedades Raras del Hospital La Fe, así como los niños que acudían a primera consulta con sospecha de DMD/DMB valorados por la especialista en patología neuromuscular. Tras el primer estudio, se remitieron a valoración cognitiva a consulta externa de patología neuromuscular para completar estudio.

CONTROLES: niños sanos de edades comprendidas entre 3 y 16 años de sexo masculino, con nivel de aprendizaje adecuado a la edad. Los sujetos controles fueron seleccionados al azar, entre niños del entorno familiar y/o laboral sin patología, que prestaron su conformidad para participar en el estudio.

#### *5.1.4 Variables clínicas. Descripción gráfica.*

La clínica funcional de los pacientes con patología DMD/DMB es debida a distintos factores adquiridos y evolutivos de la enfermedad, y la gravedad, posiblemente dependerá de ellos. Nos referimos a factores adquiridos cuando hablamos de si hay historia de enfermedad en la familia, al tipo de mutación y los exones alterados. El tipo de mutación nos aporta información sobre la evolución en la patología muscular y patología cognitiva, y la alteración en los exones que tipo de clínica puede llegar a tener el paciente. Las variables evolutivas, como

edad, nos acercan hasta los periodos críticos, indicando la aparición de las posibles deficiencias motoras y cognitivas. Por ello, en los siguientes apartados, representaremos las variables referidas.

- *Genética.*

En la figura 24, podemos observar la distribución de la genética en la muestra de pacientes DMD y DMB.

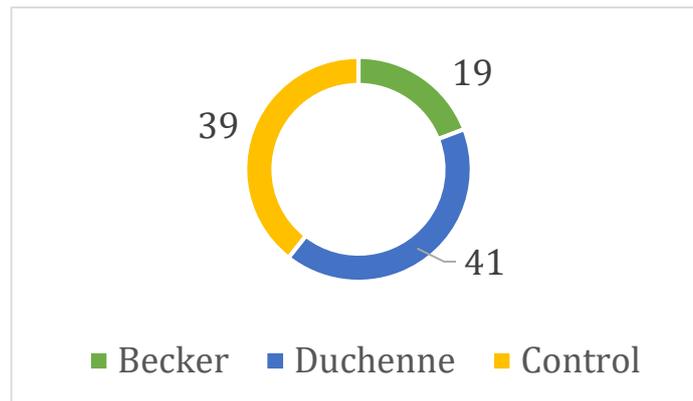


Figura 24. Porcentaje de pacientes según tipo de mutación.

Los pacientes DMD/DMB con mayor representación son los pacientes con deleciones (39%), seguidos de los pacientes con mutaciones (15%) y, por último, los pacientes con duplicaciones (6%). Aunque los sujetos control no están dispuestos gráficamente, representan el 39% de la muestra. Siguiendo con la descripción genética de la muestra, detallamos en la siguiente figura los exones alterados y la frecuencia.

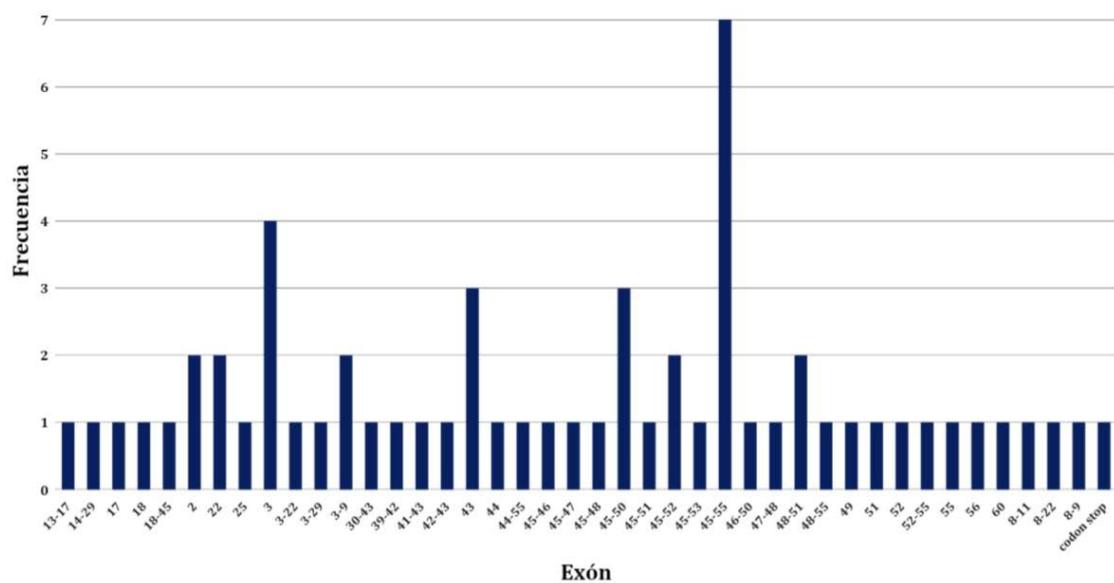


Figura 25. Espectro mutacional de la muestra.

- Edad.

Estudiamos pacientes y sujetos control entre 4 y 16 años. Por lo que respecta a la edad de la muestra, la edad media era de 10,29 ( $DE = 3,56$ ). En la figura 26 podemos ver la distribución por frecuencia de edad del total de la muestra. (Indicador demográfico facilitado por los padres mediante entrevista).

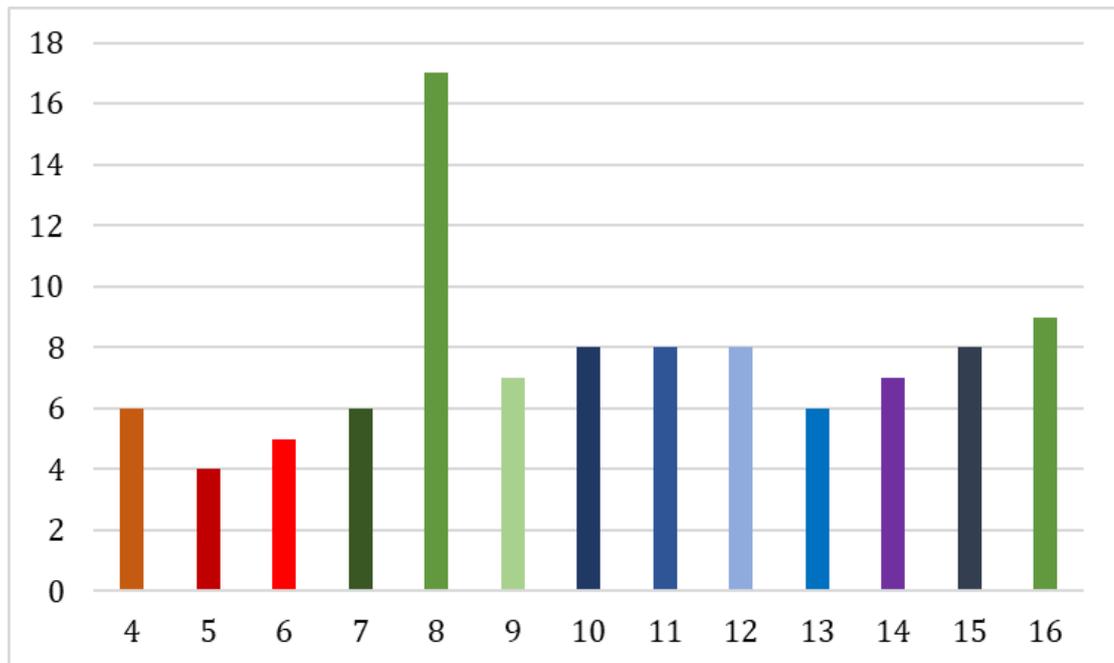


Figura 26. Frecuencia de edad de la muestra, distribución por edades.

En un análisis más detallado, de los pacientes DMD/DMB y controles, describimos la muestra según porcentajes, encontramos que el 6,1% de pacientes tenía 4 años; los pacientes en edad de 5 años eran el 4%; el 5,1% de los pacientes tenía 6 años; los pacientes de 7 años eran el 6,1%; la edad de 8 años era el porcentaje más alto de los pacientes, con 17,2%; los pacientes de 9 años era el 7,1% de la muestra; los pacientes de edades comprendidas entre 10 y 12 años, tenían la misma muestra, el 8,1%; los pacientes de 13 años eran el 6,1% de la muestra; el 7,1% de la muestra eran pacientes de 14 años; el 8,1% de la muestra eran pacientes de 15 años y para finalizar, los pacientes de 16 años que eran el 9,1% de la muestra.

La media de edades de los pacientes DMD y DMB, se explica en la siguiente figura (figura 27).

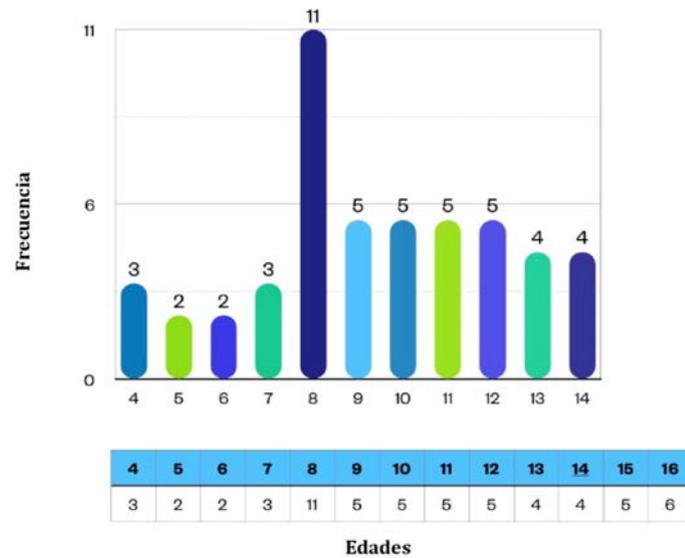


Figura 27. Número de pacientes DMD/DMB según edades.

En la figura 16 puntualizamos las edades de los pacientes que estudiamos en la muestra, observando que las edades con mayor cantidad de muestra era la de 8 años (11 pacientes), seguida de 9 a 12 años (5 pacientes en cada edad).

En el análisis de datos, se distribuyó a la muestra en tres intervalos: edades de 3 a 6 años (15 pacientes), de 7 a 11 años (46 pacientes) y de 12 a 16 años (38 pacientes); que mostramos en la figura 28.

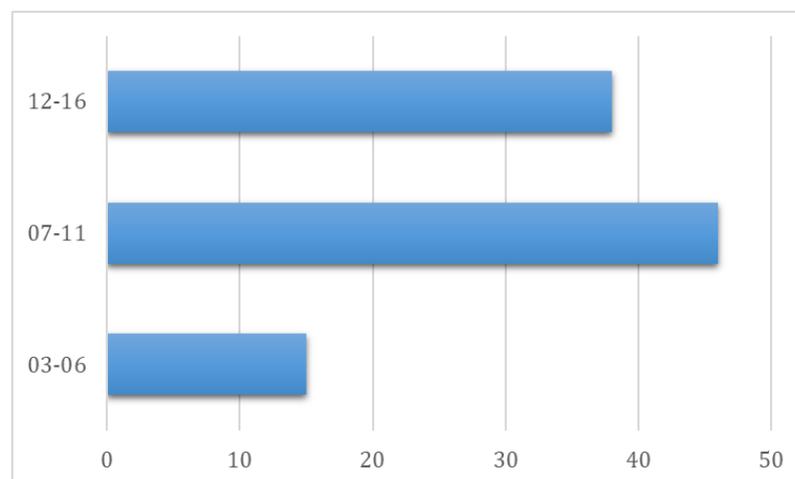


Figura 28. Edades distribuidas en intervalos.

*- Antecedentes familiares.*

En este tipo de patologías DMD/DMB los antecedentes familiares son de especial relevancia. En la siguiente tabla mostramos si la enfermedad es de origen familiar, o si, por el contrario, aparece de novo. La muestra cuyo origen de la

enfermedad era familiar, eran 18 pacientes, y de los pacientes que la patología era de novo, 42 pacientes. La variable nombrada como no valorables, son los pacientes control, a los que uno de los criterios, era no padecer ninguna enfermedad. En la siguiente figura se describen los antecedentes familiares de los pacientes DMD/DMB.

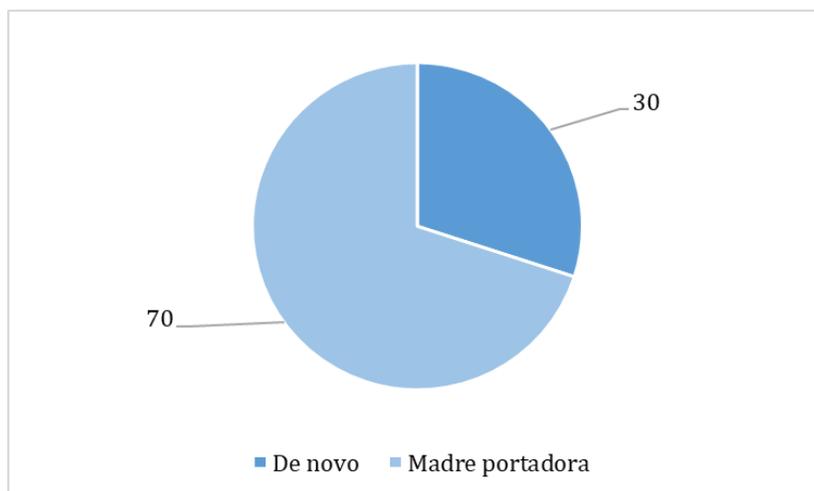


Figura 29. Antecedentes familiares de pacientes DMD/DMB.

*- Patología muscular en miembros inferiores (MMII), deambulación.*

En referencia a la deambulación, según los datos descriptivos realizados, en la muestra hay 49 pacientes deambulantes y 11 pacientes que perdieron la deambulación. Los 39 pacientes del grupo control no padecían dificultades motoras.

En la siguiente figura se especifican los porcentajes de datos clínicos motores de los pacientes DMD/DMB.

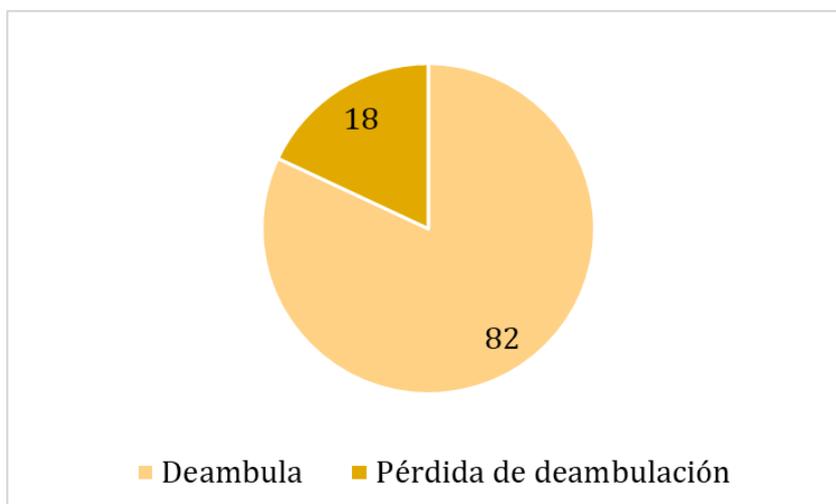


Figura 30. Datos clínicos motores de pacientes DMD/DMB.

### 5.1.5 Variables a estudiar.

En los párrafos que siguen, describiremos las variables cognitivas y conductuales de la investigación.

Nos centramos en una investigación de índole cognitiva, estudiando además patrones emocionales de los pacientes DMD/DMB. Inicialmente estudiamos las diferentes modalidades de vías de entrada, estudiando los signos neurológicos blandos. Las funciones cognitivas que evaluamos fueron: gnosias, praxias, cognición espacial, función lingüística, función ejecutiva y memoria; así como los diversos procesos como el mantenimiento atencional, foco atencional, inhibición, memoria de trabajo y monitorización. Se valoraron funcionalidades como la lateralización. Utilizamos diferentes modelos para entender los hallazgos cognitivos, descritos en el capítulo 3.

Para llevar a cabo de forma eficiente los procesos de los que hemos hablado, se necesitan unos requisitos cognitivos que pueden ser innatos, como la velocidad de procesamiento o la asociación e integración de la información. Se valoraron en la investigación los requisitos innatos y para ello se realizaron pruebas de velocidad e integración de conocimientos.

Conjuntamente al estudio de la cognición, valoramos las emociones mediante test que aplicamos a los pacientes y cuestionarios que administramos a los familiares. Los acrónimos de CI (cociente intelectual) y CIT (cociente intelectual tiempo) corresponden con el Test Raven e indican las puntuaciones en el test, así como el tiempo de administración de la prueba. En referencia a la batería Wisc-IV, las subpruebas utilizadas fueron AAOD (atención auditiva de orden directo) y AAOI (atención auditiva de orden indirecto). Por último, nombrar el Test del Trazo (TMT A). Debido a la extensión de pruebas y batería utilizadas y las variables que obtuvimos de ellas, se presentan las variables agrupadas por pruebas en las siguientes tablas.

Tabla 9. Descripción de variables cognitivas. Batería Bayley-II.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
BAYLEY COG	BAYLEY COGNITIVA	BAYLEY MF	MOTOR FINO
BAYLEY CR	BAYLEY COMUNICACIÓN RECEPTIVA	BAYLEY GR	MOTOR GRUESO
BAYLEY EX	BAYLEY COMUNICACIÓN EXPRESIVA		

Tabla 10. Descripción de variables cognitivas. Batería Nepsy-II.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
ES	ESTATUA	TMV	TEORÍA DE LA MENTE VERBAL
AA	ATENCIÓN AUDITIVA	TMC	TEORÍA DE LA MENTE CONTEXTUAL
FL	FLEXIBILIDAD	CD	COPIA DISEÑOS
CL	CLASIFICACIÓN DE ANIMALES	DR	DESCUBRIMIENTO DE RUTAS
IPC	IDENTIFICACIÓN PARTES DEL CUERPO	FLE	FLECHAS
FVI	FLUENCIA VERBAL INICIAL	PI	PUZLE DE IMÁGENES
CIN	COMPRENSIÓN INSTRUCCIONES	PG	PUZLES GEOMÉTRICOS
DPC	DENOMINACIÓN PARTES DEL CUERPO	GPMDR	GOLPETEO PUNTA MANO DOMINANTE REPETICIÓN
FVS	FLUENCIA VERBAL SEMÁNTICA	GPMDS	GOLPETEO PUNTA MANO DOMINANTE SECUENCIA
PF	PROCESAMIENTO FONOLÓGICO	GPMNR	GOLPETEO PUNTA MANO NO DOMINANTE REPETICIÓN
RP	REPETICIÓN DE FRASES	GPMNS	GOLPETEO PUNTA MANO NO DOMINANTE SECUENCIA
ILPRP	INTERFERENCIA LISTA DE PALABRAS	ICM	IMITACIÓN CONFIGURACIÓN MANO
VD	VELOCIDAD	PV	PRECISIÓN VISUAL
ILPRC		SMM	SECUENCIAS MOTORAS
MC	MEMORIA CARAS	MCD	MEMORIA DISEÑO CONTENIDO
MD	MEMORIA DISEÑOS	MDE	MEMORIA DISEÑOS ESPACIAL
MDD	MEMORIA DISEÑOS DEMORADA	MNRL	MEMORIA NARRATIVA RECUERDO LIBRE
MNRLG	MEMORIA NARRATIVA MEMORIA A LARGO PLAZO	MNREC	MEMORIA NARRATIVA RECUERDO
RF	REPETICIÓN DE FRASES.	RE	RECONOCIMIENTO DE EMOCIONES

Tabla 11. Descripción de variables cognitivas. Batería ENI.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
PTD	PERCEPCIÓN TÁCTIL DERECHA	EDI	EXPRESIÓN DERECHA-IZQUIERDA BATERÍA ENI
PTI	PERCEPCIÓN TÁCTIL IZQUIERDA	SNB	SIGNOS NEUROLÓGICOS BLANDOS BATERÍA ENI
CDI	COMPRENSIÓN DERECHA-IZQUIERDO BATERÍA ENI	AG	ALTERNANCIA GRÁFICA BATERÍA ENI

Tabla 12. Descripción de variables cognitivas. Figura de Rey.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
CFR	COPIA FIGURA DE REY	CFRT	COPIA FIGURA DE REY TIEMPO
MIFR	MEMORIA INMEDIATA FIGURA DE REY	MIFRT	MEMORIA INMEDIATA FIGURA DE REY TIEMPO
MDFR	MEMORIA DEMORADA FIGURA DE REY	MDFRT	MEMORIA DEMORADA FIGURA DE REY TIEMPO

Tabla 13. Descripción de variables cognitivas. Test TAVECI.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
RIA1	Recuerdo inmediato primer ensayo (TAVECI)	Sem-RLLP	Uso semántica en recuerdo libre a largo plazo (TAVECI)
RIA5	Recuerdo inmediato quinto ensayo (TAVECI)	ReconAc	Reconocimiento lista A
RIAt	Total palabras recordadas (TAVECI)	P	Perseveraciones
RIB	Recuerdo inmediato lista interferencia(TAVECI)	IRL	Intrusiones de recuerdo libre
RgPr	Porcentaje palabras región primacia (TAVECI)	IRC-I	Intrusiones de recuerdo con claves
RgMd	Porcentaje palabras región media (TAVECI)	RCI-LP	Recuerdo con claves a largo plazo
RgRc	Porcentaje palabras región recencia (TAVECI)	RCI-CP	Recuerdo con claves a corto plazo
CvAp	Curva de aprendizaje (TAVECI)	Ser-RLP	Recuerdo serial a largo plazo
RLCP	Recuerdo libre a corto plazo (TAVECI)	Ser-RCP	Recuerdo serial a corto plazo
RC1-LP	Recuerdo con claves a largo plazo (TAVECI)	Ser-RIA	Serial recuerdo lista A
FP	Total falsos positivos	Ser-RIB	Serial recuerdo lista B

Tabla 14. Descripción de variables cognitivas. Test 5 Dígitos.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
LECTURA	TEST 5 DÍGITOS	EL	ERROR LECTURA TEST 5 DÍGITOS
CONTEO	TEST 5 DÍGITOS	EC	ERROR CONTEO TEST 5 DÍGITOS
ELECCIÓN	TEST 5 DÍGITOS	EE	ERROR ELECCIÓN TEST 5 DÍGITOS
ALTERNANCIA	TEST 5 DÍGITOS	EA	ERROR ALTERNANCIA TEST 5 DÍGITOS
INHIBICIÓN	TEST 5 DÍGITOS	FLEXIBILIDAD	TEST 5 DÍGITOS

Tabla 15. Descripción de variables cognitivas. Test Torres de Londres.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
A	Puntuación correcta	B	Movimientos totales
C	Tiempo total de inicio	D	Tiempo total de ejecución
E	Tiempo total	F	Tiempo total de errores
G	Total de errores		

Tabla 16. Escala Achenback.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
I	INTROVERSIÓN	PP	PROBLEMAS DE PENSAMIENTO
S	SOMATIZACIÓN	PA	PROBLEMAS ATENCIONALES
AD	ANSIEDAD/DEPRESIÓN	CA	CONDUCTAS ANTISOCIALES
PS	PROBLEMAS SOCIALES	A_A	AGRESIVIDAD

Tabla 17. Escala CHEXI

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
SCWM	MEMORIA	SCI	IMPULSIVIDAD
SCP	PLANIFICACIÓN	SCR	REGULACIÓN

Nota: las baterías, test y escalas cognitivas utilizadas se explican en el apartado de metodología, en el subapartado material utilizado.

- *Variables médicas.*

Se distribuyeron los pacientes DMD/DMB en función de la etiología, antecedentes familiares, genética, patología motora, y funcionalidad.

Tabla 18. Descripción de variables médicas.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	VALORES
Edad categorizada	De 3 a 6 años	0
	De 7 a 11 años	1
	De 12 a 16 años	2
Etiología	DMB	0
	DMD	1
	No valorable	2
AF	De novo	0
	Madre portadora	1
Deambula	Deambulaci3n	0
	No deambulaci3n	1
	No valorable	2
Genética	Exones	Ex3n-exones afectados
	No valorable	1
Mutaci3n	Mutaci3n	0
	Delecci3n	1
	Duplicaci3n	2
	No valorable	3
DM	Dominancia manual derecha	0
	Dominancia manual izquierda	1
	No valorable	2

## 5.2. Metodología.

El objetivo de la investigaci3n era entender la relaci3n que existía entre la afectaci3n cognitiva y emocional de los pacientes y la genética.

### 5.2.1 Evaluaci3n neuropediátrica.

Utilizando el método clínic, se realiz3 anamnesis y exploraci3n físcica del paciente. El diagnóstico de DMD/DMB era complejo ya que se suelen utilizar diferentes técnicas de estudio para comprobar el tipo y gravedad de patología. En primer lugar, se realiz3 una exploraci3n neurol3gica y análisis clínic del paciente, seguido de un hemograma para verificar si las CK (Creatina Kinasa) eran elevadas, signo fundamental que indica destrucci3n del músculo. Para verificar el juicio diagnóstico, se utilizaron técnicas genéticas y biopsia de músculo. Además de éstas pruebas, se realizaron consultas en cardiología y neumología para descartar patología estructural.

### 5.2.2 Evaluación neuropsicológica.

La Neuropsicología es una disciplina dentro de las Neurociencias que estudia la relación entre los procesos y el cerebro. El objetivo fundamental es conocer el funcionamiento de los circuitos neuro-anatómicos que están en la base del comportamiento del ser humano. En esta investigación, recabamos los datos de individuos sometidos a tareas psicométricas con el objetivo de dilucidar las bases cerebrales, estructuras anatómicas y vías de conexión posiblemente alteradas en la patología, contribuyendo al conocimiento de la interacción cerebro-comportamiento y aportando datos de repercusiones cognitivas en esta cohorte española.

#### 5.2.2.1 Material utilizado.

Atendiendo a la bibliografía consultada, se plantearon pruebas y tareas para estudiar la cognición ya utilizadas por los investigadores a nivel internacional. Debemos tener en cuenta, que, hasta el momento, no se había valorado una muestra de pacientes con la patología a nivel nacional. Estudiamos las escalas y test utilizados por otros investigadores y buscamos sus homónimos. Algunas de las pruebas no están baremadas en España, así que utilizamos el grupo control para poder comparar sus puntuaciones.

Las pruebas se pueden consultar en cĭbersam, el Banco de Instrumentos y metodologías en Salud Mental. <https://bi.cibersam.es/>

##### 5.2.2.1.1. BATERÍA NEPSY II (Korkman et al., 2007).

Nos detendremos más en la explicación de esta batería, ya que las variables de la investigación son, en mayor medida, conseguidas de sus dominios cognitivos. Batería que se puede aplicar a niños/as de 3 a 16 años de edad. La NEPSY-II se basa en la teoría y la práctica neuropsicológica y evolutiva. Algunas pruebas fueron diseñadas para evaluar componentes básicos de las capacidades cognitivas. Otras fueron diseñadas para evaluar aspectos complejos de las capacidades cognitivas emergentes que requieren la participación de varios componentes, tanto de un solo dominio cognitivo como de distintos dominios. La

evaluación de las capacidades complejas y de sus componentes básicos proporciona una base para estimar el grado en que un mal o buen rendimiento en un dominio específico, afecta o contribuye al rendimiento en otros dominios.

A continuación, explicamos los distintos dominios y conceptos clave:

- Atención auditiva y flexibilidad cognitiva (Dominio: atención y función ejecutiva). Esta prueba tiene dos tareas: atención auditiva y flexibilidad cognitiva. Atención auditiva está diseñada para evaluar la atención auditiva selectiva y la habilidad para sostenerla. Flexibilidad cognitiva permite evaluar la capacidad para cambiar y mantener un nuevo patrón de respuestas en el que intervienen tanto la inhibición de respuestas previamente aprendidas como el hecho de responder correctamente a estímulos por emparejamiento o contraste. El niño oye series de palabras y debe tocar el círculo correspondiente cuando oye una palabra objetivo. Puntuación máxima = 30.
- Clasificación de animales (Dominio: atención y función ejecutiva). Esta prueba está diseñada para evaluar la capacidad de formular conceptos básicos, para transformarlos en acción (clasificar por categorías), así como para cambiar el foco de atención de un concepto al otro. El niño debe clasificar las tarjetas en dos grupos de cuatro tarjetas siguiendo distintos criterios de clasificación establecidos por él mismo. Puntuación máxima = 12.
- Comprensión de instrucciones (Dominio: lenguaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la capacidad para percibir, procesar y ejecutar instrucciones orales de complejidad sintáctica creciente. Para cada ítem, el niño debe señalar el estímulo apropiado en respuestas a las instrucciones orales. Puntuación máxima = 33.
- Copia de diseños (Dominio: procesamiento visoespacial). Esta prueba está diseñada para evaluar habilidades motoras y visoperceptivas asociadas con la capacidad de copiar figuras

geométricas bidimensionales. El niño copia las figuras que se muestran en el cuadernillo de respuestas.

- Descubrimiento de rutas (Dominio: procesamiento visoespacial). Esta prueba está diseñada para evaluar el conocimiento de las relaciones visoespaciales y de direccionalidad, así como la capacidad de utilizar este conocimiento para transferir una ruta de un mapa esquemático simple a otro más complejo. Al niño se le muestra un mapa esquemático con una casa como destino, y se le pide que encuentre la casa en un mapa más grande con otras casas y calles. Puntuación máxima = 10.
- Flechas (Dominio: procesamiento visoespacial). Esta prueba está diseñada para valorar la habilidad de juzgar la orientación de una línea. El niño mira una serie de flechas dispuestas alrededor de una diana e indica la(s) flecha(s) que apunta(n) al centro de la misma. Puntuación máxima = 38.
- Fluidez verbal (Dominio: lenguaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la producción verbal a través de la capacidad para generar palabras pertenecientes a categorías específicas (semántica y letra inicial). Al niño se le indica una categoría y se le pide que produzca tantas palabras como le sea posible en 60 segundos.
- Golpeteo con la punta de los dedos (Dominio: sensoriomotor). Esta prueba está compuesta de dos tareas: repeticiones y secuencias. La primera está diseñada para evaluar la destreza y la velocidad motoras de los dedos del niño. La segunda permite evaluar la rapidez de la programación motora. El niño imita, lo más rápidamente posible, una serie de movimientos de los dedos mostrados por el examinador.
- Imitación de configuraciones de la mano (Dominio: sensoriomotor). Esta prueba está diseñada para evaluar la capacidad para imitar configuraciones de la mano y los dedos

empleando el análisis visoespacial, la programación motora o la retroalimentación cinestésica. El niño debe reproducir la configuración de la mano y los dedos mostrada por el examinador. Puntuación máxima = 24.

- Interferencia de lista de palabras (Dominio: memoria y aprendizaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la memoria de trabajo verbal, la repetición y el recuerdo de palabras tras una interferencia. Al niño se les presentan dos series de palabras y se les pide que repita cada serie tras su presentación. Después debe recordar cada serie en el mismo orden de presentación. Puntuación máxima = 40.
- Memoria de caras (Dominio: memoria y aprendizaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la codificación de rasgos fáciles, así como la discriminación y reconocimiento de caras. A los niños se le presenta una cara y, a continuación, se le muestran tres fotografías a la vez, y se le pide que seleccione la cara que ha visto previamente. La tarea demorada evalúa la memoria a largo plazo para las caras, se aplica entre 15 y 25 minutos después. Al niño se le muestran tres fotografías al mismo tiempo, y se le pide que seleccione la cara que ha visto anteriormente. Puntuación máxima = 16.
- Memoria de diseños (Dominio: memoria y aprendizaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la memoria espacial para el material visual nuevo. Se le muestra al niño una rejilla en la que hay de cuatro a diez diseños por página, luego se le retira de la vista. El niño debe seleccionar los diseños que ha visto, de entre un conjunto de tarjetas, y colocar las tarjetas en una rejilla, en la misma ubicación que se le ha mostrado previamente. La tarea demorada evalúa la memoria visoespacial a largo plazo y la memoria visual para los detalles entre 15 y 25 minutos después de aplicar la prueba. El niño debe seleccionar entre 8 y 10 diseños de un

- conjunto de tarjetas, y colocar las tarjetas en una rejilla en la misma ubicación que se le ha mostrado previamente. Puntuación máxima = 120 (edad de 5 a 6 años); 150 (edad de 7 a 16 años). En memoria demorada = 40 (edad de 5 a 6 años); 50 (edad de 7 a 16 años).
- Memoria narrativa (Dominio: memoria y aprendizaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la memoria con material verbal organizado en condiciones de recuerdo libre, recuerdo guiado y reconocimiento. El niño escucha una historia y a continuación se le pide que la repita. Después se le hacen preguntas para obtener los detalles no recordados de la historia. Puntuación máxima en recuerdo libre = 29; en recuerdo guiado = 58; en reconocimiento = 16, no aplicable a niños de 11 a 16 años.
  - Precisión visomotora (Dominio: sensoriomotor). Esta prueba está diseñada para medir la precisión y la velocidad grafomotora. El niño debe dibujar líneas lo más rápido posible dentro de una pista marcada, usando la mano que elija.
  - Procesamiento fonológico (Dominio: lenguaje). Esta prueba está compuesta de dos tareas de procesamiento fonológico diseñadas para evaluar la conciencia fonémica. La primera, reconocimiento de segmentos de palabras, requiere la identificación de palabras a partir de fragmentos de palabras. La segunda, segmentación fonológica, es una tarea de elisión que evalúa el procesamiento fonológico a nivel de segmentos de palabras (sílabas) y de sonidos de letras (fonemas). En esta tarea se le pide al niño que repita una palabra y que, luego, cree una nueva palabra omitiendo una sílaba o uno o varios fonemas o sustituyendo una sílaba o uno o varios fonemas por otro en una misma palabra. Puntuación máxima = 45.
  - Puzles de imágenes (Dominio: procesamiento visoespacial). Esta prueba está diseñada para evaluar discriminación visual, la

localización espacial y el rastreo visual, así como la capacidad de desmontar el dibujo en sus partes constituyentes y reconocer las relaciones parte-todo. Al niño se le presenta una imagen grande dividida por una cuadrícula, y cuatro imágenes pequeñas en la imagen grande. Puntuación máxima = 20.

- Puzles geométricos (Dominio: procesamiento visoespacial). Esta prueba está diseñada para evaluar la rotación mental, el análisis visoespacial y la atención a los detalles. Al niño se le presenta una página con un recuadro que contiene diversas figuras geométricas. A los lados del recuadro también hay figuras geométricas. En cada ítem, el niño debe emparejar dos de las figuras que están fuera del recuadro con dos de las figuras que están dentro del recuadro. Puntuación máxima = 40.
- Repetición de frases (Dominio: memoria y aprendizaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la capacidad para repetir frases de complejidad y longitud crecientes. Se le lee al niño una serie de oraciones y se le pide que las repita inmediatamente tras serle presentadas. Puntuación máxima = 34.
- Repetición de pseudopalabras (Dominio: lenguaje). Esta prueba está diseñada para evaluar la codificación y decodificación fonológica a través de la repetición de pseudopalabras. Puntuación máxima = 46.
- Secuencias motoras manuales (Dominio: sensoriomotor). Esta prueba está diseñada para evaluar la capacidad de imitar una serie de secuencias de movimientos rítmicos usando una o dos manos. El niño debe repetir los movimientos realizados por el examinador. Puntuación máxima = 60.
- Reconocimiento de emociones. Prueba formada por cuatro tareas

diferentes, para valorar la habilidad de reconocer emociones a partir de fotografías de rostros de niños. Puntuación máxima = 35.

- Teoría de la mente verbal y contextual. Prueba compuesta de dos tareas distintas, diseñadas para evaluar la capacidad de comprender funciones mentales como la creencia, la intención, etc. Así como la capacidad de entender que los demás tienen sus pensamientos, ideas y sentimientos. Puntuación máxima TMV= 22 y puntuación máxima TMC = 6.

#### *5.2.2.1.2. Escala Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley, 2015).*

La Bayley-III es una herramienta muy completa que ayuda a detectar posibles retrasos en el desarrollo y a elaborar un plan de intervención temprana que permita minimizar los efectos a largo plazo, ofreciendo a cada niño la oportunidad de tener éxito y progresar. La Bayley-III es válida para aplicar en niños/as de 15 días a 42 meses, valora globalmente las áreas evolutivas más importantes, permitiendo determinar de forma simple y precisa el nivel de desarrollo infantil, así como identificar tempranamente retrasos en el desarrollo y obtener información válida para planificar la intervención. Identifica las competencias y puntos fuertes del niño, así como sus áreas de mejora. Se dividen en 3 escalas de evaluación: escala cognitiva, escala de lenguaje (comprensión y expresión) y escala motora (fina y gruesa)

#### *5.2.2.1.3. WISC-V: Escala de inteligencia de Wechsler para niños (Wechsler, 2015).*

Batería aplicable a niños/as de 6 a 16 años y 11 meses de edad. Proporciona una evaluación amplia de la aptitud intelectual general, además de cinco dominios cognitivos específicos que afectan tanto al rendimiento escolar como a otras áreas relacionadas.

De ésta batería escogimos las subescalas de Atención Auditiva en Orden Directo, y la subescala Atención Auditiva en Orden Inverso, para medir la función cognitiva atencional de componente auditivo.

*5.2.2.1.4. Batería Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI-2) (Matute et al., 2013).*

Batería que evalúa niñas/os de 5 a 16 años. ENI-2 comprende la evaluación de 11 procesos neuropsicológicos: atención, habilidades constructivas, memoria (codificación y evocación diferida), percepción, lenguaje oral, lectura, escritura, cálculo, habilidades visoespaciales y la capacidad de planeación, organización y conceptualización. El constructo teórico de la ENI consiste en reconocer las características de las habilidades cognitivas y conductuales, que se considera, reflejan la integridad del sistema nervioso central. A través de este instrumento, los autores pretenden indagar sobre la organización cerebral de las funciones cognitivas y comportamentales y sus cambios relacionados con la edad; conocer características de las capacidades básicas que se considera, reflejan la integridad del SNC y determinar la presencia de cambios cognoscitivos y comportamentales en niños en quienes se sospecha alguna alteración del SNC.

Los objetivos específicos que se persiguen en la ENI son: evaluación diagnóstica de un problema de desarrollo, detección de alteraciones cognitivas y comportamentales, detección de déficits específicos, monitoreo del estado neuropsicológico de un paciente, caracterización de capacidades básicas para elaborar un programa de atención, investigación, entre otros.

De esta batería de pruebas, utilizamos la escala de signos neurológicos blandos y los dominios de habilidades perceptuales de percepción táctil y habilidades espaciales, comprensión y expresión izquierda-derecha. Los signos neurológicos blandos, según Roselli et al. (2007) en el Manual de la batería ENI, se pueden considerar como un marcador diferencial entre lo normal y lo patológico. Las subescalas de esta prueba son: marcha, agarre de lápiz, articulación, agudeza visual, agudeza auditiva, discriminación derecha-izquierda, seguimiento visual, extinción (táctil, auditiva, visual), disdiadococinesis y movimientos de oposición digital.

*5.2.2.1.5 Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil (TAVECI), (Benedet et al. 2001).*

Test aplicable a niñas/os de 3 a 16 años. El TAVECI es el test español equivalente al *California Verbal Learning Test* (CVLT; Delis, et al. 1987). Este test se utiliza para evaluar el funcionamiento del sistema de aprendizaje y memoria y determinar si alguno de sus componentes está fallando. El TAVECI permite evaluar la curva de aprendizaje, la estabilidad del aprendizaje, la retención de la información a corto y a largo plazo, el uso de estrategias de aprendizaje y la susceptibilidad a la interferencia. Se utilizan 3 listas de palabras, Aprendizaje, Interferencia y Reconocimiento. Cada una de ellas tiene una estructura interna. En ambos casos viene impuesta por el hecho de que ambas contienen palabras procedentes de determinadas categorías semánticas. Cada una de las listas A y B, consta de quince palabras pertenecientes a tres categorías semánticas (cinco palabras de cada categoría). Una de las categorías semánticas es común a ambas listas, las otras dos son privativas de cada lista. La tarea de aprendizaje de una lista de palabras no implica el aprendizaje de las palabras de esa lista. Lo que se requiere en esa tarea es que el individuo aprenda a discriminar las palabras que forman su vocabulario o fondo de palabras permanente almacenadas.

El TAVECI permite analizar 34 variables diferentes, relacionadas con el aprendizaje y el recuerdo. Puntuación máxima para cada ensayo (5 ensayos) = 15 palabras.

*5.2.2.1.6 Test Figura de Rey (Rey, 1941).*

Test aplicable a partir de 4 años hasta edad adulta. La tarea de esta prueba consiste en copiar primero y reproducir después, de memoria, una figura de estructura compleja. Evalúa la presencia de posibles trastornos neurológicos y cognitivos relacionados con problemas de carácter perceptivo, motriz o de memoria, así como el grado de desarrollo de la actividad gráfica. Muy utilizada con niños, aprecia el nivel del desarrollo perceptivo-motor, la atención y la memoria visual inmediata; también se utiliza en clínica con población adulta para evaluar la capacidad visoespacial, las agnosias, las apraxias y los problemas de

memoria visual. En esta tarea se mide la velocidad de procesamiento. Puntuación máxima = 36.

#### *5.2.2.1.7. Test de Raven. Matrices progresivas.*

Los test de Matrices Progresivas de Raven es desarrollaron inicialmente para su uso en el estudio de los orígenes genéticos y ambientales de la conducta inteligente. Su finalidad era medir el factor “g”, identificado por Spearman sin influencia verbal, medida de capacidad de deducción de relaciones. Fue creado para medir la capacidad educativa de un modo mínimamente contaminado por variaciones en el nivel de conocimientos de los sujetos.

Se creó la Escala General (SPM) destinada a cumplir todo el ámbito de aplicabilidad, especialmente para niños. EL Test Raven está destinado a medir la capacidad de deducción de relaciones, y ésta implicada la aptitud para dar sentido a un material desorganizado o confuso, para manejar constructos claramente no verbales que facilitan la captación de una estructura compleja. Se trata de ir más allá de la percepción simple de algo que es obvio; es un tipo de intuición o percepción de golpe de la “solución del problema”. Por tanto, la intencionalidad, era la medida de la capacidad deductiva; cuando esta se pone en marcha exige, en primer lugar, una percepción contextual y una impresión holística o gestáltica de la información presentada.

El test es de fácil aplicación, puntuación e interpretación. Puntuación máxima = 36.

#### *5.2.2.1.8. Test Torres de Londres (TOL; Culbertson y Zillmer, 2001).*

Diseñado para evaluar la resolución de problemas de orden superior, específicamente, las habilidades de planificación ejecutiva, en niños y adultos. Se puede aplicar a niñas/os a partir de 7 años hasta edad adulta. Los avances de la investigación en neuropsicología y disciplinas relacionadas han revelado que la planificación ejecutiva surge temprano en la infancia y continúa su trayectoria de desarrollo desde la adolescencia hasta la edad adulta. El deterioro de la planificación ejecutiva se ha relacionado con una serie de trastornos adquiridos

y del desarrollo, lo que sugiere que puede ser de importancia etiológica y un enfoque importante de la planificación del tratamiento.

Los materiales de evaluación son el manual técnico, dos tableros de estructura de torre, dos juegos de cuentas y formularios de registro para adultos (16 en adelante) y niños (7-15 años). La medida consta de 10 problemas de dificultad ascendente. Se requiere que el examinado mueva cuentas de colores montadas en tres clavijas verticales para que coincidan con la configuración presentada de acuerdo con dos reglas de resolución de problemas estrictamente aplicadas.

Se utilizan ocho variables de puntuación para representar aspectos diferentes, aunque relacionados, de la planificación ejecutiva y la capacidad de resolución de problemas. La medida es bien tolerada por poblaciones más jóvenes debido a su brevedad. Estos ocho índices se relacionan con el desempeño de los movimientos, la adherencia a las reglas y la eficiencia temporal.

La información que proporciona es útil para los trastornos de atención y las dificultades del funcionamiento ejecutivo. Puntuación máxima = son 10 tareas de distinta dificultad.

#### *5.2.2.1.9. Test de los 5 dígitos (FDT; Sedó, 2007).*

El FDT es un instrumento que permite evaluar de forma muy breve y sencilla la velocidad de procesamiento cognitivo, la capacidad para enfocar y reorientar la Atención y la capacidad de hacer frente a la Interferencia, en niños/as a partir de 7 años de edad. Se basa en el conocido efecto Stroop, pero en lugar de utilizar como estímulo palabras y colores se utilizan cifras o dígitos, lo que permite una mayor variedad de pruebas y que se pueda utilizar con personas con bajo nivel cultural, que no dominan el idioma o que no saben leer. Compuesto por 4 variables: lectura, conteo, elección y alternancia. Miden velocidad de procesamiento, errores cometidos, inhibición y flexibilidad. Puntuación máxima según tiempo utilizado en cada ensayo.

*5.2.2.1.10. Test de las caras (Thurstone y Yela, 1985).*

El test CARAS-R evalúa la aptitud para percibir rápida y correctamente semejanzas y diferencias en patrones de estimulación parcialmente ordenados. Mide las aptitudes perceptivas y atencionales mediante 60 ítems gráficos constituidos por dibujos esquemáticos de caras con trazos elementales, en niñas/os de 6 a 18 años. La tarea a realizar consiste en determinar cuál de las tres caras que conforman cada elemento es diferente de las otras dos.

*5.2.2.1.11. PEABODY. Test de Vocabulario en Imágenes (Dunn et al. 1997; adaptado en 2010).*

Test aplicable a partir de los dos años de edad. Peabody tiene dos finalidades: evaluar el nivel de vocabulario receptivo y hacer una detección rápida de dificultades o *screening* de la aptitud verbal. Con un amplio rango de aplicación que va desde los 2 años y medio a los 90 años, contiene 192 láminas con cuatro dibujos cada una en las que el sujeto debe indicar qué ilustración representa mejor el significado de una palabra dada por el examinador. Existen diferentes criterios de comienzo y terminación en función de la edad y el número de errores cometidos.

*5.2.2.1.12. Test del Trazo. Trail Making Test (Reitan, 1958; adaptado: Fernández et al., 2002).*

Test utilizado para evaluar la atención, la flexibilidad del pensamiento y la habilidad visoespacial. Consta de dos partes: en la primera hay que unir rápidamente con líneas los números, estando estos colocados aleatoriamente en orden numérico y en la segunda es preciso unir los números y las letras con líneas, estando estos colocados aleatoriamente, por ejemplo, uniendo el 1 con la A, el 2 con la B, etc. Test utilizado para el estudio del rastreo visual. Puntuación máxima según tiempo utilizado.

*5.2.2.2. Escalas aplicadas a familiares.*

La información que aportan los familiares es de especial relevancia para

entender la conducta y funcionamiento cognitivo del paciente.

*5.2.2.2.1 Escala Achenbach. Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach y Rescorla, 1991).*

Inventario de comportamiento de niños para padres, aplicable de 6 a 18 años. Incluye un conjunto integrado de protocolos que evalúan el comportamiento de niños, adolescentes y adultos. Las variables son de conductas de externalización y de internalización, entre ellas: introversión, somatización, ansiedad y depresión, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas atencionales, conducta antisocial, agresividad, otros problemas.

*5.2.2.2.2 Escala CHEXI (Catale, 2008).*

El Inventario de Funcionamiento Ejecutivo Infantil (CHEXI) es un instrumento de calificación para padres para medir el funcionamiento ejecutivo en niños de 4 a 12 años. El CHEXI incluye cuatro subescalas diferentes de inhibición, regulación, memoria de trabajo y planificación.

*5.2.2.3. Escalas funcionales aplicadas.*

Evaluación Ambulatoria NorthStar (NSAA). Autores: grupo de fisioterapeutas y evaluadores de la Red Clínica *NorthStar* y por Elaine Scott. Edad de aplicación: Valores de puntuación de cada ítem: entre 0 y 2; valor total hasta 34.

Escala en la que se valoran 17 ítems motores (mantenerse de pie, marcha, levantarse de la silla, mantenerse de pie sobre una pierna, subir escalones, bajar escalones, sentarse, levantarse del suelo, levantar la cabeza en posición supina, mantenerse de pie sobre los talones, saltar, saltar sobre una pierna, correr).

*5.2.3. Material.*

*5.2.3.1. Material inventariable.*

- El material para el desarrollo de la metodología ha sido costeadado con una beca de Investigación, con inicio de septiembre de 2019 a

abril de 2021, concedida por la asociación *Duchenne Parent Project Spain* (DPPS).

- Consulta Externa Neurología Pediátrica utilizada como espacio físico para la realización de las entrevistas y exploración física de casos y controles.

#### *5.2.4. Análisis estadístico.*

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 21 (versión para Windows), realizando en primer lugar un análisis descriptivo de las variables. La descripción de las características de la muestra se realiza a partir de análisis de frecuencias y de la obtención de medidas de tendencia central y de desviación, así como correlación de variables mediante análisis de correlaciones de Pearson.

Para establecer comparaciones entre diferentes grupos de sujetos (análisis bivariante) se han utilizado pruebas de comparación de medias (análisis de la varianza ANOVA y MANOVA).

# **Capítulo 5.**

# **Resultados**



## **1. Resultados generales.**

Como ya hemos descrito, las distrofinopatías se incluyen dentro de las enfermedades raras. En este tipo de enfermedades, el reclutamiento de pacientes para los estudios se hace complejo debido a la muestra. Se hace aún más compleja la búsqueda de pacientes en edad pediátrica, ya que el diagnóstico de algunos de los pacientes con menor afectación se hace en la infancia tardía.

En el trabajo que nos ocupa, se realiza un análisis descriptivo debido a la variabilidad mutacional de la muestra. El estudio realizado fue transversal, analizando las muestras de forma independiente. El error máximo que establecimos fue de 0,05%.

### **1.1. Objetivo general.**

El objetivo de nuestro estudio era profundizar en el estudio de procesos y funciones cognitivas según la etiología y la edad. Para ello, se distribuyó a pacientes DMD, pacientes DMB y un grupo de sujetos control. En las

investigaciones consultadas, se estimaba el CI de los pacientes como punto de partida para estudiar el procesamiento y el tiempo cognitivo. El *Test Raven*, fue utilizado por ser un test de modalidad visual de fácil comprensión, ya previamente utilizados en las investigaciones, entendimos que era la prueba más eficiente para el estudio de éstas enfermedades por las connotaciones de patología de lenguaje.

Al iniciar el estudio comparamos las puntuaciones en el CI de la muestra de pacientes DMB con el grupo control. El CI medio de los DMB fue de 23,42 con una desviación de 4,75 ( $F_{40, 71} = 0,06$ ;  $p < 0,001$ ), mientras que la media de puntuaciones del grupo control fue de 30,18 ( $F_{40, 71} = 0,06$ ;  $p < 0,001$ ). Establecido el nivel de significancia de 0,05, observando que el valor estimado de ( $p < 0,001$ ) está por debajo del nivel de significación, rechazamos la hipótesis nula, concluyendo que las puntuaciones de los DMB difieren de las de los sujetos control y sí habría un CI por debajo de la media en los pacientes DMB.

La muestra de pacientes DMD comparada con los sujetos control, nos mostró datos más significativos. Los DMD obtuvieron una media de CI de 22,27 con una desviación de 7,73 ( $F_{72, 16} = 6,42$ ;  $p < 0,001$ ). En cuanto al grupo control, la media de puntuaciones fue de 30,18 con desviación de 5,47 ( $F_{72, 16} = 6,42$ ;  $p < 0,001$ ). La media de puntuaciones fue mayor en los sujetos control, que en los DMD. Asumimos que las varianzas no eran iguales, por tanto, las puntuaciones de CI fueron diferentes, con cifras menores a las del grupo control.

La media de puntuaciones en los pacientes DMD, con un intervalo del 95%, no solapaba con el intervalo de confianza de puntuaciones medias en relación al grupo control. La media de puntuaciones de los pacientes DMB, con intervalo de confianza de 95%, no solapa con el intervalo de confianza de la media de las puntuaciones del grupo control.

Como observamos en la siguiente figura, en la primera categoría de edad, los sujetos de la muestra obtuvieron una media de 19 sobre 36 de puntuación total; en la segunda categoría una media de 25 sobre 36 de puntuación total y en la tercera categoría, una media de 29 sobre 36 puntos totales. Hallamos que la edad influía en las respuestas dadas.

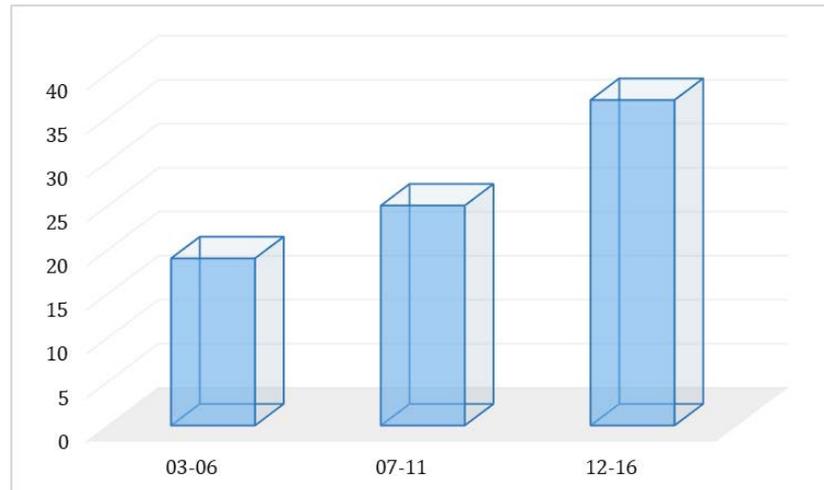


Figura 31. Media de puntuaciones en el Test Raven, según edad categorizada.

En los siguientes apartados, analizaremos con más detalles las funciones y procesos cognitivos mediante la batería y test mencionados anteriormente. Se detallan en cada apartado las pruebas utilizadas.

#### 1.1.1. Objetivo general. Estudio de procesamiento sensorial.

Las vías de entrada de información sensorial son: la modalidad auditiva, la modalidad visual, la modalidad táctil y, el gusto y olfato. En esta investigación estudiamos las tres primeras mediante subtest de la batería ENI- II: signos neurológicos blandos y percepción táctil de ambas manos (tabla 19).

Tabla 19. Subtest batería ENI-II.

Vía de presentación	Proceso	Test/subprueba
Modalidad visual, auditiva, táctil	Codificación Percepción	Signos neurológicos blandos
Modalidad táctil	Codificación Percepción	Percepción táctil

Se realizó el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad condujo a un resultado significativo entre las tres variables dependientes a estudiar: percepción táctil de mano derecha ( $F_{7, 90} = 18,58; p < 0,001$ ), percepción táctil de mano izquierda ( $F_{7, 90} = 18,67; p < 0,001$ ) y signos neurológicos blandos ( $F_{7, 90} = 16,32; p < 0,001$ ); evidenciando que sí existían diferencias entre ellas según etiología y edad ( $p = 0,005$ ). En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,657; F_{6, 178} = 6,17; p < 0,001; \eta^2 = ,345$ ), así como en la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,786; F_{6,$

$_{178} = 3,73; p < 0,001; \eta^2 = ,223$ ).

Teniendo en cuenta la significatividad de la MANOVA, a continuación, se estudiaron las pruebas de efectos inter-sujetos (figura 32). Observamos que sí existía diferencia significativa entre los signos neurológicos blandos y la etiología ( $F_2 = 19,82; p < 0,001$ ), así como entre la etiología y la percepción táctil en mano derecha ( $F_2 = 3,80; p = 0,026$ ) y mano izquierda ( $F_2 = 5,35; p = 0,006$ ). Por otra parte, la variable edad, dio resultados contrarios en la prueba de signos neurológicos blandos ( $F_2 = 1,67; p = 0,192$ ).

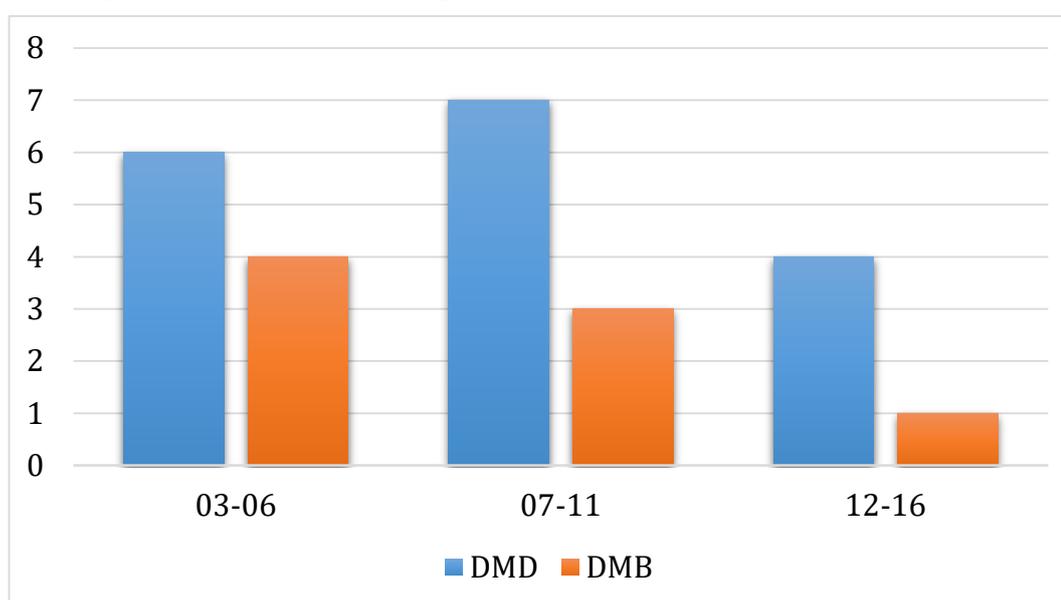


Figura 32. Puntuaciones en el Test Signos neurológicos blandos en DMD/DMB.

La relación entre edad y percepción táctil de ambas manos sí fue significativa, en mano derecha ( $F_2 = 6,91; p = 0,002$ ) e izquierda ( $F_2 = 5,93; p = 0,006$ ), observándose que los pacientes DMB obtenían cifras similares a las de los sujetos control. A mayor edad de los pacientes, mayores puntuaciones medias. Las medias según etiología las podemos observar en la tabla 20.

Variable dependiente	Patología Duchenne o Becker	Media	Desv. Error
Percepción táctil mano derecha	BECKER	6,48	0,55
	DUCHENNE	5,79	0,26
	GRUPO CONTROL	6,78	0,24
Percepción táctil mano izquierda	BECKER	6,31	0,57
	DUCHENNE	5,62	0,26
	GRUPO CONTROL	6,84	0,25
Signos neurológicos blandos	BECKER	2,85	1,39
	DUCHENNE	5,67	0,65

Las medias según edad categorizada, se presentan en la tabla 21.

Tabla 21. Procesamiento sensorial. Puntuaciones según edad categorizada.

Variable dependiente	Edad categorizada	Media	Desv. Error
Percepción táctil mano derecha	3-6	4,94	0,55
	7-11	6,83	0,21
	12-16	7,27	0,28
Percepción táctil mano izquierda	3-6	4,99	0,57
	7-11	6,60	0,22
	12-16	7,19	0,28
Signos neurológicos blandos	3-6	3,17	1,39
	7-11	3,49	0,54
	12-16	1,88	0,71

### 1.1.2. Objetivo general. Estudio del procesamiento del sistema atencional.

A lo largo del desarrollo de la función atencional, se dan distintos procesos, indispensables para el buen funcionamiento de ésta. En nuestra investigación, estudiamos la función por distintas modalidades. En los pacientes del primer grupo de edad (3 a 6 años), estudiamos la atención mediante la subprueba *estatua* de la batería Nepsy-II, entre otras pruebas que describimos a continuación. En la modalidad visual de componente práxico, estudiamos el rastreo atencional mediante el *Test del Trazo*; en la modalidad visual de componente práxico, para la evaluación de la atención focalizada, el *Test de Caras*; la atención en modalidad auditiva para mantenimiento atencional mediante subpruebas de la batería Wechsler (WISC-IV) y la subprueba *Atención* de la batería Nepsy-II, y, por último, en modalidad visual el *Test 5 dígitos* para estudiar la atención alternante (en los grupos 1 y 2).

Tabla 22. Sistemas atencionales. Test utilizados por modalidad y proceso.

Modalidad	Proceso/ tipo	Test/batería
Visual-práxico	Rastreo atencional	Test del Trazo A
	Atención focalizada	Test de las Caras
Auditiva	Mantenimiento atencional	Subpruebas dígitos directos/ inversos. Wisc IV
		Subprueba atención. Nepsy-II
Visual	Atención alternante	Test 5 Dígitos

En el test de Levene en todas las pruebas cognitivas se obtuvieron niveles de significación por debajo de ( $p = 0,05$ ), por tanto, las varianzas de error de las variables dependientes eran diferentes entre grupos. En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,249$ ;  $F_{10, 174} = 10,99$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,774$ ), así como en la

variable edad categorizada ( $\Lambda = ,138$ ;  $F_{10, 174} = 18,50$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 1,031$ ).

Debido a que la significatividad de la MANOVA presentaba un efecto principal significativo, estudiamos las pruebas intersujetos. Al comparar la variable independiente etiología con las variables dependientes observamos significación por debajo del 99% ( $p < 0,001$ ), concluyendo que había diferencia entre etiología y sujetos control. Se observaron los siguientes niveles de significación por variables dependiente: en la subprueba de *Atención* de la batería NEPSY-II ( $F_2 = 12,02$ ;  $p = < 0,001$ ), en la subprueba *Estatua* ( $F_2 = 81,08$ ;  $p = < 0,001$ ), en la prueba *Test del Trazo* ( $F_2 = 18,86$ ;  $p < 0,001$ ), en las subpruebas *Atención Auditiva en orden directo* ( $F_2 = 12,35$ ;  $p < 0,001$ ) y en *Atención Auditiva orden inverso* ( $F_2 = 8,44$ ;  $p < 0,001$ ) y, en el *Test de las Caras*, ( $F_2 = 62,33$ ;  $p < 0,001$ ). Al relacionar las variables dependientes con la variable independiente edad, encontramos el mismo nivel de significación que en la variable etiología ( $p < 0,001$ ), evidenciando diferencias por edades. El estudio de la relación entre estas variables, nos dieron los siguientes datos: en la subprueba *atencional* de la batería Nepsy-II ( $F_2 = 22,99$ ;  $p < 0,001$ ), en la subprueba *Estatua* ( $F_2 = 96,81$ ;  $p < 0,001$ ), en el *Test del Trazo* ( $F_2 = 7,64$ ;  $p < 0,001$ ), en las subpruebas *AAOD* ( $F_2 = 43,05$ ;  $p < 0,001$ ) y *AAOI* ( $F_2 = 21,62$ ;  $p < 0,001$ ), en el *Test de las Caras* ( $F_2 = 28,58$ ;  $p < 0,001$ ) y, en el *Test 5 dígitos* ( $F_2 = 8,04$ ;  $p < 0,001$ ). De igual importancia era la especificación de las puntuaciones medias de los pacientes por etiología y edad categorizada, como se explica en la tabla 23 de puntuaciones del test del trazo.

Tabla 23. Puntuaciones medias Test del Trazo.

Variable dependiente	Patología Duchenne o Becker	Edad categorizada	Media	Desv. Error
Test del trazo A	BECKER	3-6	,000	30,47
		7-11	83	8,45
		12-16	38,60	13,62
	DUCHENNE	3-6	47,50	12,43
		7-11	71,25	7,61
		12-16	61,68	6,99
	GRUPO CONTROL	3-6	14,21	10,77
		7-11	22,59	7,39
		12-16	20,92	8,143

En este test, analizamos el rastreo visual de los pacientes y el tiempo utilizado. Observando las cifras, podemos entender que los sujetos control

lograron un mejor rendimiento y necesitaron menos tiempo para la consecución de la prueba que los pacientes DMB y los pacientes DMD. En referencia a la edad, sin tener en cuenta la etiología, los pacientes de 7 a 11 años, utilizaron más tiempo que los pacientes de 12 a 16 años, con una significación mayor en los pacientes DMB.

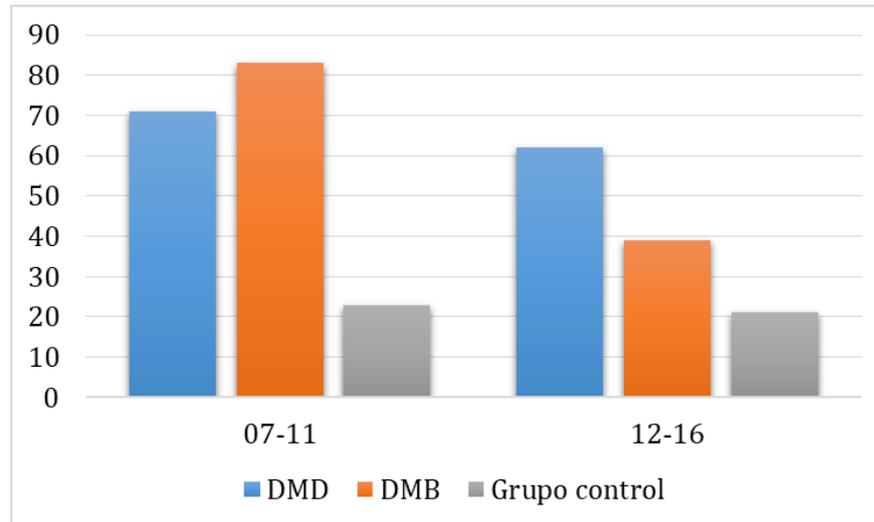


Figura 33. Puntuaciones medias en el Test del Trazo según edad y etiología.

En las puntuaciones en las subpruebas de la batería NEPSY-II, los pacientes que pertenecían al primer grupo de edad eran pacientes con diagnóstico de DMD y no de DMB, junto con el grupo control. Las puntuaciones de DMD fueron inferiores a las puntuaciones de los sujetos control. Se observaron diferencias entre las puntuaciones medias de los pacientes en la modalidad visual, tarea *atencional* de la NEPSY-II, tanto en edad como en etiología. Los sujetos control obtuvieron mejores resultados que los pacientes DMB y DMD en la tarea de mantenimiento atencional, como podemos ver en la tabla 24.

Tabla 24. Puntuaciones medias en subtest de la batería NEPSY-II.

Variable dependiente	Patología Duchenne o Becker	Edad categorizada	Media	Desv. Error
Atención	BECKER	3-6	,000	6,26
		7-11	23,92	1,77
		12-16	29	2,79
	DUCHENNE	3-6	12,33	2,56
		7-11	18,88	1,56
		12-16	25,37	1,44
	GRUPO CONTROL	3-6	18	2,21
		7-11	29,36	1,52
		12-16	29,86	1,67
Estatua	BECKER	3-6	5	2,47
	DUCHENNE	3-6	7,17	1,01
	GRUPO CONTROL	3-6	28,63	,87

En la tarea para el estudio de la modalidad auditiva en pacientes de 6 a 16

años, observamos que la etiología y la edad jugaban un papel fundamental. Los sujetos control obtuvieron medias más altas que los DMD y los DMB, tanto en orden directo como en orden indirecto. En la tabla 25 podemos observar las diferencias entre grupos.

Tabla 25. Puntuaciones en subtest batería WISC-IV.

Variable dependiente	Patología Duchenne o Becker	Edad categorizada	Media	Desv. Error
Atención auditiva dígitos orden inverso	BECKER	7-11	5	,760
		12-16	7	1,22
	DUCHENNE	7-11	3,93	,68
		12-16	7,52	,62
	GRUPO CONTROL	7-11	8,41	,66
		12-16	10,71	,73
Atención auditiva dígitos orden directo	BECKER	7-11	7,46	,63
		12-16	9,00	1,02
	DUCHENNE	7-11	5,50	,57
		12-16	9,26	,52
	GRUPO CONTROL	7-11	10,41	,55
		12-16	12,07	,61

En el *Test de las Caras*, prueba utilizada para valorar la atención focalizada, los pacientes DMD y los pacientes DMB puntuaron con valores medios más bajos que los sujetos control, aumentando la media de puntuaciones en función de la edad. En el grupo 1, los pacientes DMB obtuvieron ( $M = 19,92$ ) mientras que los DMD ( $M = 13,87$ ), siendo mayor la media de los sujetos control ( $M = 38,94$ ); en el grupo 2, los pacientes DMB, lograron puntuaciones medias ( $M = 24,40$ ), los DMD ( $M = 19,57$ ) y, los sujetos control con mejores puntuaciones ( $M = 47,42$ ).

Por último, en el *Test 5 dígitos*, utilizado para estudiar la atención alternante. Este tipo de atención, como ya explicamos previamente, tiene un proceso de maduración tardío e intervienen procesos de inhibición y control de la impulsividad y de interferencias. Por ello, estudiamos dos grupos edad, el grupo 1 (7 a 11 años) y el grupo 2 (12 a 16 años). En el grupo 1, se alcanzaron medias más altas de nuevo ( $M = 37,82$ ) en los sujetos control, seguidos de ( $M = 74,92$ ) los DMB y, por último, los DMD ( $M = 51,81$ ). En el grupo 2, los sujetos control lograron mejores resultados, ( $M = 29,35$ ), que los DMB ( $M = 43,20$ ) y que los DMD ( $M = 58,26$ ). Justificamos, viendo las diferencias en las puntuaciones medias, que la edad sería un factor importante en los procesos de inhibición y control de impulsividad e interferencias, como se pueden ver en la figura 34 de

datos para los grupos 1 y 2.

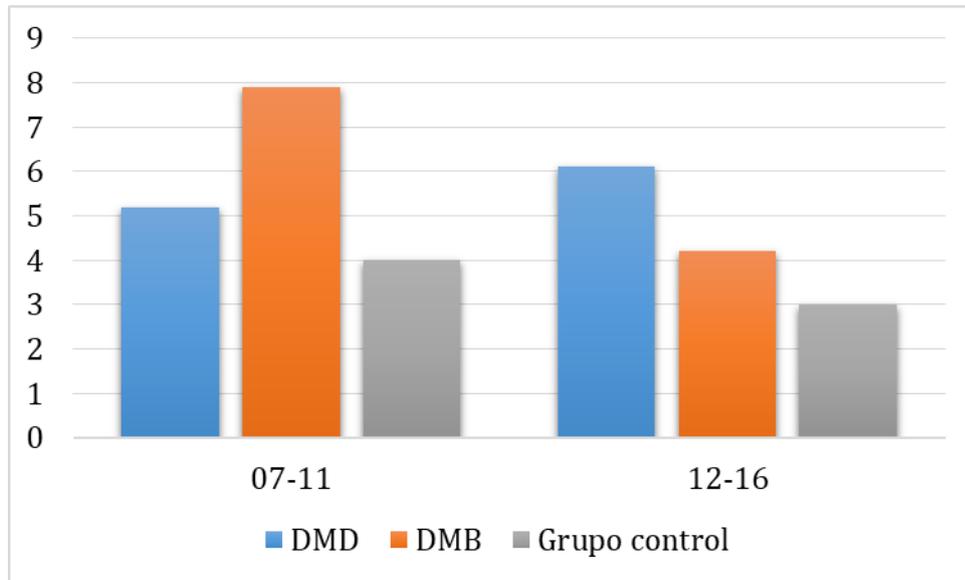


Figura 34. Puntuaciones medias en el Test 5 dígitos.

La homogeneidad, mediante la prueba post hoc de Tukey, en las subpruebas utilizadas en comparación con las variables independientes nos dieron los siguientes valores de significación: en la subprueba de *Atención*, se observó un nivel de significación menor del 99% para los pacientes DMD y sujetos control ( $p < 0,001$ ), entendiéndose que sí habría diferencias significativas; en la subprueba estatua, sí habría diferencia entre los DMD y los sujetos control ( $p < 0,001$ ); en el *Test del Trazo*, se observó diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) entre los sujetos control y los pacientes DMD y DMB; al comparar los pacientes DMD y los pacientes DMB con el grupo control vimos que eran significativamente diferentes en sus puntuaciones en *AAOD* ( $p < 0,001$ ) y *AAOI* ( $p < 0,001$ ). En el análisis de la edad y las variables dependientes, el mantenimiento atencional fue distinto entre los pacientes de edades comprendidas entre 7 y 11 años y los pacientes de 12 a 16 años ( $p = 0,045$ ). En las tareas para mantener información auditiva en orden directo e indirecto, se observaron diferencias en todos los grupos de edad ( $p < 0,001$ ). Mientras que en el rastreo atencional se observó que no existían diferencias entre los individuos de 7 a 11 años y de 12 a 16 años, en el Test 5 dígitos se observó un nivel de significación por debajo del 95% para los grupos 1 y 2 de edad ( $p = 0,056$ ).

### 1.1.3. Objetivos generales. Función visoespacial.

Se utilizaron las pruebas de la batería Nepsy-II, para estudiar los componentes del procesamiento visoespacial, además del Test Figura de Rey, no es su totalidad, sino la copia de la figura. Para evaluar las habilidades visoespaciales, se contemplaron las siguientes subpruebas de la batería ENI: habilidades gráficas, expresión y comprensión derecha-izquierda. A lo largo de los siguientes párrafos, analizaremos éstas variables dependientes: copia de diseños, descubrimiento de rutas, flechas, puzzles de imágenes y puzzles geométricos, de la batería Nepsy-II; de la batería ENI, habilidades gráficas y copia de la figura de Rey.

La prueba de homogeneidad de Levene corroboró que la varianza de error de las variables dependientes era distinta entre grupos ( $p < 0,001$ ). Los contrastes multivariados del MANOVA volvieron a mostrar un efecto principal significativo para la variable etiología ( $\Lambda = ,284$ ;  $F_{12, 170} = 8,52$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,752$ ) y para la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,293$ ;  $F_{12, 170} = 10,33$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,844$ ).

En las pruebas inter-sujetos, se observó que la etiología tenía un nivel de significación por encima del 99% y, por tanto, existían diferencias significativas entre las variables dependientes y la etiología ( $p < 0,001$ ). En cuanto a la capacidad de interpretar la orientación de una línea, subprueba de *flechas*, se observaron diferencias significativas entre grupos ( $F_2 = 23,99$ ;  $p < 0,001$ ); en la subprueba de *copia de diseños* (figuras geométricas) hubo diferencias significativas entre los pacientes y grupo control ( $F_2 = 16,64$ ,  $p < 0,001$ ); en la tarea de *descubrimiento de rutas*, hubo diferencias significativas en el conocimiento de las relaciones visoespaciales y de direccionalidad entre grupos ( $F_2 = 13,07$ ;  $p < 0,001$ ); en la tarea de *puzzles de imágenes* los pacientes y grupo control difirieron significativamente en sus respuestas sobre la localización, discriminación y rastreo visual de la información presentada ( $F_2 = 20,73$ ;  $p < 0,001$ ), así como en la de *puzzles geométricos* ( $F_2 = 35,84$ ;  $p < 0,001$ ); en último lugar, la *copia de la Figura de Rey*, se observaron diferencias entre los grupos ( $F_2$

= 4,18;  $p = 0,018$ ).

En relación con la variable independiente edad, en los análisis de las pruebas de efectos inter-sujetos utilizadas observamos niveles de significación por encima del 99% ( $p < 0,001$ ). Los pacientes de los tres grupos de edad obtuvieron en *flechas* ( $F_2 = 16,79$ ;  $p < 0,001$ ), en *copia de diseños* ( $F_2 = 22,59$ ;  $p < 0,001$ ), en *descubrimiento de rutas* ( $F_2 = 7,83$ ;  $p < 0,001$ ), en *puzles de imágenes* ( $F_2 = 59,24$ ;  $p < 0,001$ ), en *puzles geométricos* ( $F_2 = 15,97$ ;  $p < 0,001$ ) y en la *copia de la Figura de Rey* ( $F_2 = 36,66$ ;  $p < 0,001$ ) indicando diferencia de medias y, por tanto, aceptamos que existen diferencias entre grupos. Las puntuaciones en éstas variables dependientes según etiología, se presentan en la tabla 26.

Tabla 26. Puntuaciones medias en subpruebas de componente visoespacial según etiología.

Variable dependiente	Patología Duchenne o Becker	Media	Desv. Error
Copia de diseños	BECKER	11,80	1,47
	DUCHENNE	10,26	0,69
	GRUPO CONTROL	15,75	0,66
Descubrimiento de rutas	BECKER	3,34	1,21
	DUCHENNE	3,61	0,57
	GRUPO CONTROL	7,41	0,54
Flechas	BECKER	14,25	3,30
	DUCHENNE	14,89	1,56
	GRUPO CONTROL	28,93	1,47
Puzles imágenes	BECKER	8,53	1,45
	DUCHENNE	5,85	0,68
	GRUPO CONTROL	11,94	0,65
Puzles geométricos	BECKER	18,31	2,57
	DUCHENNE	15,91	1,21
	GRUPO CONTROL	29,78	1,15
Copia Figura de Rey	BECKER	18,89	2,74
	DUCHENNE	18,53	1,30
	GRUPO CONTROL	23,51	1,22

Se puede observar que las puntuaciones más altas, entendiendo éstas como más favorables a la consecución óptima de la tarea esperada, son las de las puntuaciones de los sujetos control, seguidas de los DMB y en último lugar de los DMD, en las tareas de copia de la Figura de Rey, puzles geométricos y de imágenes y, copia de diseños. En las pruebas de descubrimiento de rutas y flechas, los sujetos control obtuvieron mejores puntuaciones, seguidos de los pacientes DMD y los DMB. En cuanto al análisis de los grupos de edad en la tarea *copia de diseños*, en la que se evaluaba las habilidades motoras y visoperceptivas asociadas con la

capacidad de copiar figuras geométricas bidimensionales, los sujetos control obtuvieron medias más altas que los pacientes DMD y los DMB en los tres grupos de edades, en el grupo 0 ( $M = 9,5$ ;  $DE = 1,39$ ); en el grupo 1 ( $M = 17,18$ ;  $DE = 0,95$ ) y en el grupo 2 ( $M = 20,57$ ;  $DE = 1,04$ ). Las puntuaciones medias de los sujetos DMB en los tres grupos de edades fueron: en el grupo 0 ( $M = 4$ ;  $DE = 3,92$ ); en el grupo 1 ( $M = 14$ ;  $DE = 1,08$ ); y en el grupo 2 ( $M = 17,40$ ;  $DE = 1,75$ ). En los pacientes DMD, puntuaron en el grupo 0 ( $M = 6,83$ ;  $DE = 1,60$ ), en el grupo 1 ( $M = 9,53$ ;  $DE = 1,01$ ) y en el grupo 2 ( $M = 14,42$ ;  $DE = 0,90$ ).

En *descubrimiento de rutas*, los sujetos control obtuvieron medias en el grupo 0 ( $M = 3,13$ ;  $DE = 1,14$ ), en el grupo 1 ( $M = 9,12$ ;  $DE = 0,78$ ) y en el grupo 2 ( $M = 10$ ;  $DE = 0,87$ ). En los pacientes DMB, las puntuaciones medias fueron: en el grupo 0 ( $M = 1,77$ ;  $DE = 3,23$ ), en el grupo 1 ( $M = 6,23$ ;  $DE = 0,89$ ) y en el grupo 2 ( $M = 3,80$ ;  $DE = 1,44$ ). Por último, en los pacientes DMD, las puntuaciones medias fueron en el grupo 0 ( $M = 2,66$ ;  $DE = 1,32$ ), en el grupo 1 ( $M = 5,53$ ;  $DE = 0,83$ ) y en el grupo 2 ( $M = 2,63$ ;  $DE = 0,74$ ).

En la tarea de *flechas*, los sujetos control obtuvieron en el grupo 0 ( $M = 17,12$ ;  $DE = 3,10$ ), en el grupo 1 ( $M = 33,52$ ;  $DE = 2,13$ ) y en el grupo 2 ( $M = 36,14$ ;  $DE = 2,34$ ). Los pacientes DMB, obtuvieron medias en el grupo 0 ( $M = 3,55$ ;  $DE = 8,77$ ), en el grupo 1 ( $M = 17,07$ ;  $DE = 2,43$ ) y en el grupo 2 ( $M = 25,60$ ;  $DE = 3,92$ ). En los pacientes DMD las puntuaciones medias según intervalo de edad fueron en el grupo 0 ( $M = 8,16$ ;  $DE = 3,58$ ), en el grupo 1 ( $M = 12$ ;  $DE = 2,26$ ) y en el grupo 2 ( $M = 24,52$ ;  $DE = 2,01$ ).

En los *puzles de imágenes*, los sujetos control obtuvieron medias en el grupo 1 ( $M = 16,18$ ;  $DE = ,94$ ) y en el grupo 2 ( $M = 19,64$ ;  $DE = 1,03$ ). Los DMB obtuvieron medias en el grupo 1 de ( $M = 8$ ;  $DE = 1,07$ ) y en el grupo 2 ( $M = 17,60$ ;  $DE = 1,72$ ). Los pacientes DMD lograron puntuaciones medias en el grupo 1 ( $M = 5,06$ ;  $DE = 0,99$ ) y en el grupo 2 ( $M = 12,47$ ;  $DE = 0,88$ ).

En los *puzles geométricos*, los sujetos control lograron medias en el grupo 0 ( $M = 18,50$ ;  $DE = 2,41$ ), en el grupo 1 ( $M = 33,11$ ;  $DE = 1,65$ ) y en el grupo 2 ( $M = 37,71$ ;  $DE = 1,82$ ). Los DMB obtuvieron medias en el grupo 0 de ( $M = 11$ ;  $DE = 6,84$ ), en el grupo 1 ( $M = 18,92$ ;  $DE = 1,89$ ) y en el grupo 2 ( $M = 25$ ;  $DE = 3,05$ ). Los pacientes DMD lograron puntuaciones medias en el grupo 0 ( $M = 5,06$ ;  $DE = 0,99$ ) grupo 1 ( $M = 5,06$ ;  $DE = 0,99$ ) y en el grupo 2 ( $M = 12,47$ ;  $DE = 0,88$ ).

En la *copia de la Figura de Rey*, los sujetos control obtuvieron medias en el grupo 0 ( $M = 7,75$ ;  $DE = 2,58$ ), en el grupo 1 ( $M = 29$ ;  $DE = 1,76$ ) y en el grupo 2 ( $M = 33,78$ ;  $DE = 1,95$ ). Los DMB obtuvieron medias en el grupo 0 de ( $M = 7,10$ ;  $DE = 7,27$ ), en el grupo 1 ( $M = 24,69$ ;  $DE = 2,02$ ) y en el grupo 2 ( $M = 32$ ;  $DE = 3,26$ ). Los pacientes DMD lograron puntuaciones medias en el grupo 0 ( $M = 7,16$ ;  $DE = 2,98$ ) grupo 1 ( $M = 20,26$ ;  $DE = 1,88$ ) y en el grupo 2 ( $M = 28,15$ ;  $DE = 1,67$ ).

Tabla 27. Puntuaciones medias en la prueba Copia Figura de Rey.

Variable dependiente	Patología Duchenne o Becker	Edad categorizada	Media	Desv. Error
Copia Figura de Rey	BECKER	3-6	7,10	7,29
		7-11	24,69	2,02
		12-16	32	3,26
	DUCHENNE	3-6	7,17	2,97
		7-11	20,27	1,88
		12-16	28,16	1,67
	GRUPO CONTROL	3-6	7,75	2,57
		7-11	29	1,76
		12-16	33,78	1,94

Otro de los componentes ejecutivos de la función es la capacidad para alternar información gráfica. Utilizamos la subprueba de la batería ENI, de *habilidades gráficas*, en la que se le pedía al paciente que copiara un dibujo. El test de Levene probó que la varianza de error de la variable era distinta entre grupos ( $p < 0,001$ ). En las comparaciones múltiples para edad y etiología se observaron niveles de significación por encima de ( $p = 0,05$ ), concluyendo que no había diferencia entre las puntuaciones de los pacientes y los sujetos control.

Al calcular la homogeneidad de las variables, utilizando la prueba post hoc de Tukey se observó que en general, el nivel de significación era de más del 99%.

En una de las comparaciones, entre la variable dependiente *descubrimiento de rutas* y la variable independientes edad, se obtuvo un índice menor del 95%, ( $p = ,072$ ) por tanto, no había diferencias en las puntuaciones entre estas edades.

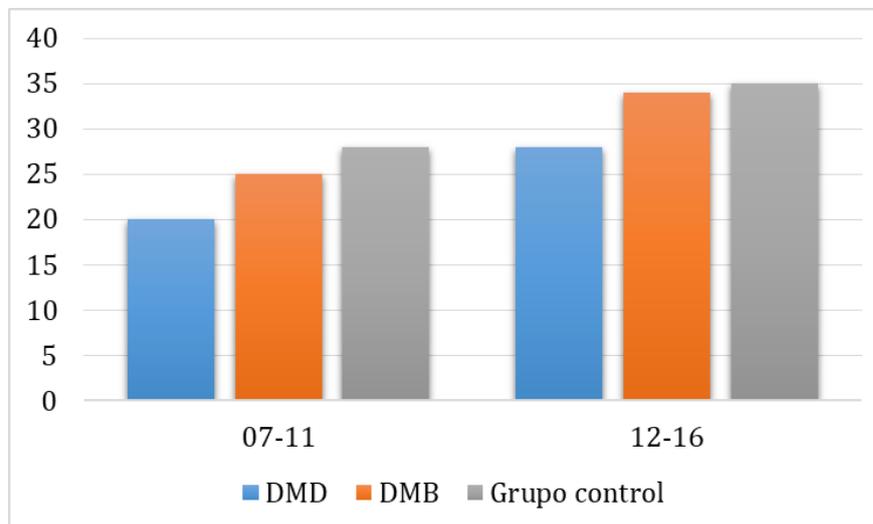


Figura 35. Puntuaciones medias obtenidas en Test Figura de Rey Copia.

Estudiamos el procesamiento espacial y el espacio allocéntrico de los pacientes. Para ello utilizamos las subpruebas *comprensión espacial* y *expresión espacial*, de la batería ENI, en los grupos de edades 1 y 2. La puntuación total era de 8 puntos en cada una de las subpruebas, en la subprueba *comprensión espacial* del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo, los pacientes DMD obtuvieron ( $M = 3,62$ ;  $DE = 0,28$ ), los DMB ( $M = 3,48$ ;  $DE = 0,60$ ) y los sujetos control lograron una puntuación media mayor ( $M = 6,44$ ;  $DE = 0,27$ ). En referencia a la *expresión espacial* del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo, los DMD obtuvieron una media de ( $M = 3,73$ ;  $DE = 0,31$ ), los DMB ( $M = 3,87$ ;  $DE = 0,65$ ), y los sujetos control obtuvieron puntuaciones medias mayores ( $M = 6,49$ ;  $DE = 0,29$ ).

#### 1.1.4. Función mnésica y aprendizaje.

El estudio de la función mnésica es complejo por la diversidad de modalidades que pueden intervenir en los procesos, ya que éstos no se dan de forma aislada. Estudiamos la función mnésica de los pacientes a través de la modalidad auditiva y la modalidad visual abarcando el componente práxico. Se utilizaron pruebas de la batería NEPSY-II, el Test TAVECI y el Test de la Figura de

Rey. Explicamos de forma breve en la siguiente tabla, la estructura en la que organizamos este apartado.

Tabla 28. Descripción del estudio de la función mnésica por modalidades y pruebas.

Vía de presentación	Proceso	Test/subprueba
Modalidad visual y visoespacial	Codificación	Nepsy (MD, MC)
	Consolidación- evocación	Nepsy (MDD, MCD)
Modalidad auditiva	Codificación	TAVECI (RIAt), Nepsy (MN, MNRL)
	Consolidación	TAVECI (RLCP), Nepsy (MNRLG)
	Evocación	TAVECI (RLLP, CvAp, REC)
Modalidad visual con componente práxico	Codificación	CFR
	Consolidación evocación	MCFR MDFR

Iniciando el análisis por la modalidad visual y visoespacial, la prueba de Levene resultó significativa ( $p < 0,001$ ) en todas las variables dependientes: memoria de caras ( $F_2 = 15,66$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de caras demorada ( $F_2 = 17,22$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños ( $F_2 = 9,19$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños de contenido ( $F_2 = 6,67$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños espacial ( $F_2 = 8,18$ ;  $p < 0,001$ ) y memoria de diseños demorada ( $F_2 = 6,64$ ;  $p < 0,001$ ), concluyendo que la varianza de error de las variables era distinta entre grupos. Los contrastes multivariados del MANOVA volvieron a mostrar un efecto principal significativo para la variable etiología ( $\Lambda = ,352$ ;  $F_{12, 172} = 7,47$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,686$ ) y para la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,501$ ;  $F_{12, 172} = 5,23$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,535$ ).

A tal efecto, en las pruebas de efectos inter-sujetos en las variables dependientes se obtuvieron los siguientes resultados para la variable etiología: memoria de caras ( $F_2 = 24,15$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de caras demorada ( $F_2 = 33,98$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños ( $F_2 = 51,62$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños de contenido ( $F_2 = 31,55$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños espacial ( $F_2 = 44,37$ ;  $p < 0,001$ ) y memoria de diseños demorada ( $F_2 = 10,85$ ;  $p < 0,001$ ). En la variable independiente edad, se obtuvieron los siguientes datos: memoria de caras ( $F_2 = 19,06$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de caras demorada ( $F_2 = 15,57$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños ( $F_2 = 21,80$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños de contenido ( $F_2 = 12,93$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de diseños espacial ( $F_2 = 14,13$ ;  $p < 0,001$ ) y memoria de diseños demorada ( $F_2 = 22,69$ ;  $p < 0,001$ ). Estos datos nos muestran que la

significación es mayor del 99% y, por tanto, aceptamos la hipótesis alternativa, en la que las varianzas son distintas.

En la subprueba *memoria de caras* los pacientes DMD obtuvieron resultados medios por debajo de los sujetos control en los tres intervalos de edades. Las puntuaciones medias de los pacientes DMD fueron para el grupo 0 ( $M = 4,16$ ;  $DE = 1,27$ ), en el grupo 1 ( $M = 7,25$ ;  $DE = 0,78$ ) y en el grupo 2 ( $M = 10,47$ ;  $DE = 0,71$ ). En los DMB, obtuvieron medias en el grupo 1 de ( $M = 9,61$ ;  $DE = 0,86$ ) y en el grupo 2 ( $M = 11,20$ ;  $DE = 1,39$ ). En último lugar, los sujetos control con medias en el grupo 0 de ( $M = 8$ ;  $DE = 1,10$ ), en el grupo 1 ( $M = 13,88$ ,  $DE = 0,75$ ) y en el grupo 2 ( $M = 14,92$ ;  $DE = 0,83$ ). En las mismas pruebas, evaluando la edad como factor, los pacientes del grupo 2 ( $M = 12,20$ ;  $DE = 0,59$ ) obtuvieron resultados más favorables que los del grupo 1 ( $M = 10,24$ ;  $DE = 0,46$ ) y grupo 0 ( $M = 4,05$ ;  $DE = 1,18$ ). En la parte *demorada* de la tarea, los pacientes del grupo 2 obtuvieron medias de ( $M = 11,54$ ;  $DE = 0,61$ ) con mayor puntuación que los del grupo 1 ( $M = 9,74$ ;  $DE = 0,47$ ) y grupo 0 ( $M = 3,95$ ;  $DE = 1,21$ ). En referencia al factor etiología, en la tarea demorada de memoria de caras los DMD obtuvieron medias de ( $M = 6,37$ ;  $DE = 0,56$ ), los DMB de ( $M = 6,33$ ;  $DE = 1,21$ ) y los sujetos control de ( $M = 12,52$ ;  $DE = 0,54$ ).

En *memoria de diseños total*, los DMD consiguieron resultados inferiores a los sujetos control. En el grupo 0, los pacientes DMD obtuvieron una media ( $M = 40,83$ ;  $DE = 9,95$ ) menor que los sujetos control ( $M = 90$ ;  $DE = 8,61$ ). En el segundo grupo de edad, de 7 a 11 años, los pacientes DMD lograron una media ( $M = 60,06$ ;  $DE = 6,09$ ), los pacientes DMB ( $M = 79,07$ ;  $DE = 6,76$ ), y por último los sujetos control ( $M = 135,11$ ;  $DE = 5,91$ ). En el grupo 2, los pacientes DMD ( $M = 96,42$ ;  $DE = 5,59$ ), los pacientes DMB ( $M = 105,20$ ;  $DE = 10,90$ ) y los sujetos control ( $M = 146,78$ ;  $DE = 6,51$ ). En la forma demorada, los resultados no variaron. En la siguiente figura (figura 36) se especifica la subprueba espacial de la batería NEPSY-II.

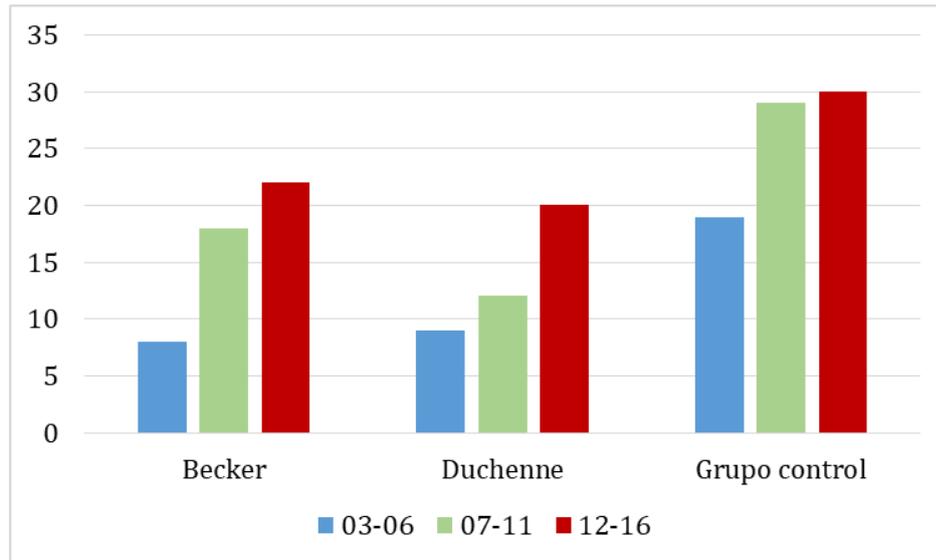


Figura 36. Medidas marginales estimadas de memoria de diseños espacial.

En las pruebas de homogeneidad, pruebas post hoc de Tukey, el nivel de significación fue de ( $p < 0,001$ ) al relacionar la variable independiente edad con todas las variables dependientes. La diferencia de medias era significativa en el nivel ( $p = 0,050$ ). En la variable independiente etiología para pacientes DMD y pacientes DMB, las siguientes variables dependientes dieron valores por encima de ( $p = ,05$ ): en el test memoria de caras, ( $p = 0,333$ ), memoria de caras demorada ( $p = 0,170$ ), memoria de diseños ( $p = 0,386$ ), memoria de diseños de contenido ( $p = ,659$ ), memoria de diseños espacial ( $p = 0,126$ ) y, memoria de diseños demorada ( $p = 0,842$ ). Por ello, las medias de las variables dependientes no difirieron en los pacientes DMD/DMB.

En la modalidad auditiva, analizamos las variables dependientes del *Test TAVECI*, con la finalidad de buscar interacción entre la edad categorizada y la etiología, variables independientes con tres categorías cada una. Para ello, utilizamos el análisis MANOVA, mostrando un efecto principal significativo para la variable etiología ( $\Lambda = ,264$ ;  $F_{24, 158} = 4,66$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,830$ ) y para la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,574$ ;  $F_{24, 158} = 1,89$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,447$ ). La hipótesis alternativa la soportamos en todas las interacciones. Al analizar la igualdad de matrices de covarianzas observadas de las variables dependientes, prueba Box, observamos que quedaba rechazada la hipótesis nula por el nivel de significación, con unos valores de ( $F_{78} = 1,81$ ;  $p < 0,001$ ), por tanto, eran distintas entre grupos.

En el MANOVA, los efectos intersujetos indican que hay diferencias en las variables dependientes por separado. En la siguiente figura, podemos observar la diferencia de medias estimadas entre pacientes, en el recuerdo del primer ensayo para información verbal del Test TAVECI.

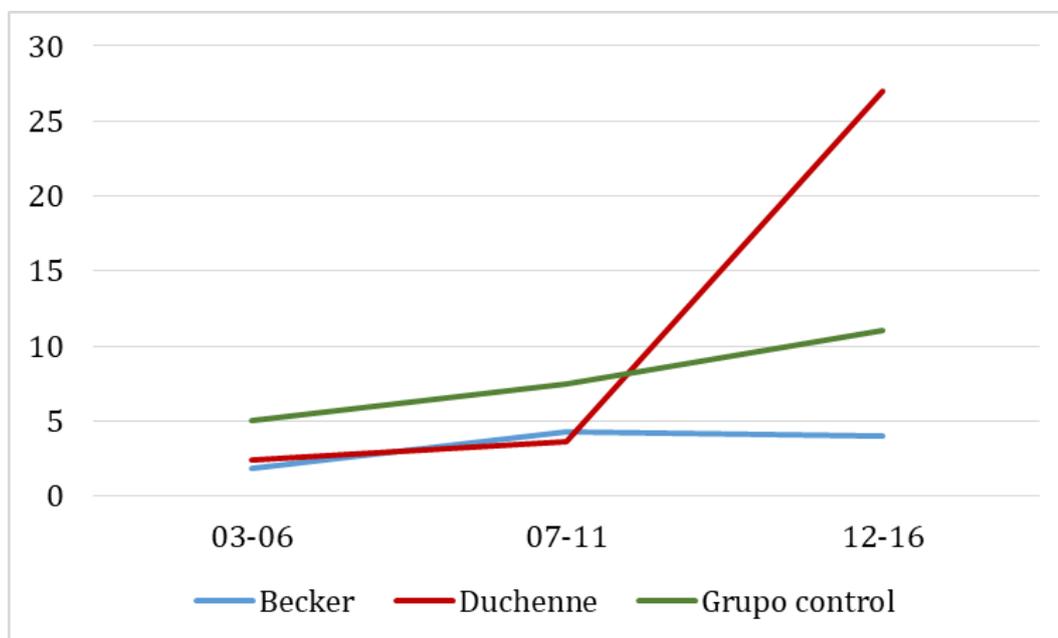


Figura 37. Medias marginales estimadas en el Test TAVECI recuerdo ensayo 1.

De acuerdo con la variable edad categorizada, se observa efecto sobre las siguientes variables: *recuerdo ensayo 1* ( $F_2 = 11,85$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo de ensayo 5* ( $F_2 = 10,27$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo total de los 5 ensayos* ( $F_2 = 18,60$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo lista B* ( $F_2 = 14,70$ ;  $p < 0,001$ ), *medio* ( $F_2 = 5,10$ ;  $p = 0,008$ ), *recencia* ( $F_2 = 4,04$ ;  $p = 0,021$ ), *recuerdo libre corto plazo* ( $F_2 = 19,56$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo libre largo plazo* ( $F_2 = 11,33$ ;  $p < 0,001$ ) *reconocimiento de la lista A* ( $F_2 = 10,54$ ;  $p < 0,001$ ). No habría diferencia significativa, debido a que los valores quedan por debajo del 95%, en las variables *primacía* y *curva de aprendizaje*.

En referencia a la variable etiología, se observó significación en: *recuerdo ensayo 1* ( $F_2 = 76,34$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo ensayo 5* ( $F_2 = 31,12$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo total de los 5 ensayos* ( $F_2 = 54,59$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo lista B* ( $F_2 = 39,06$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo libre corto plazo* ( $F_2 = 3,35$ ;  $p < 0,001$ ), *recuerdo libre largo plazo* ( $F_2 = 31,11$ ;  $p < 0,001$ ), y *reconocimiento de la lista A* ( $F_2 = 9,98$ ;  $p < 0,001$ ). En las siguientes variables dependientes se obtuvieron niveles de significación

de: en *primacía* ( $p = 0,133$ ), *medio* ( $p = 0,115$ ), *recencia* ( $p = 0,550$ ) y *curva de aprendizaje* ( $p = 0,675$ ), concluyendo que no había diferencias. De acuerdo con lo anterior, la hipótesis de investigación se soporta parcialmente.

Utilizamos pruebas post hoc, prueba de Tukey, para estudiar qué diferencias se daban a un nivel de significación mayor del 95%. En un análisis más detallado pudimos ver que en la variable dependiente *recuerdo ensayo 1* se obtuvo un nivel de significación de ( $p < 0,001$ ) en los tres grupos de edades, en *recuerdo ensayo 5* para los grupos 0 y 2, con un nivel de significación de ( $p < 0,001$ ), en *recuerdo total de palabras en los 5 ensayos*, los tres grupos de pacientes obtuvieron una significación de ( $p < 0,001$ ). En la variable recuerdo lista B, los tres grupos de pacientes obtuvieron una significación por debajo de ( $p < 0,001$ ), concluyendo que sí había diferencias entre ellos en el recuerdo de una lista nueva. Dado que las puntuaciones no fueron estadísticamente significativas, no se pudo confirmar la existencia del efecto de primacía ( $p = 0,527$ ;  $p = 0,543$ ;  $p = 0,392$ ) en los tres grupos. Se observó efecto medio, por el nivel de significación ( $p < 0,001$ ) al recordar las 15 palabras entre los grupos 0 y 2, por tanto, había diferencias entre los grupos. En el efecto recencia los pacientes del grupo 0 y 2 mostraron diferencias con nivel de significación de ( $p = 0,007$ ). En *recuerdo libre corto plazo* ( $p < 0,001$ ), *recuerdo libre largo plazo* ( $p < 0,001$ ) se encontraron diferencias significativas en todos los grupos. En el proceso mnésico de *reconocimiento de la primera lista de palabras*, los pacientes del grupo 0 (de 3 a 6 años) y del grupo 1 (de 7 a 11 años) obtuvieron significación ( $p < 0,001$ ) al compararlos entre ellos, aunque no ocurrió lo mismo con la comparación del grupo 1 y 2 (de 12 a 16 años), en el que observamos que los pacientes no diferían ( $p = 0,169$ ).

Al estudiar la variable etiología con las distintas variables dependientes, observamos que existían diferencias entre los sujetos control y los pacientes DMB y los pacientes DMD ( $p < 0,001$ ) en el recuerdo de palabras para el último ensayo (ensayo 5).

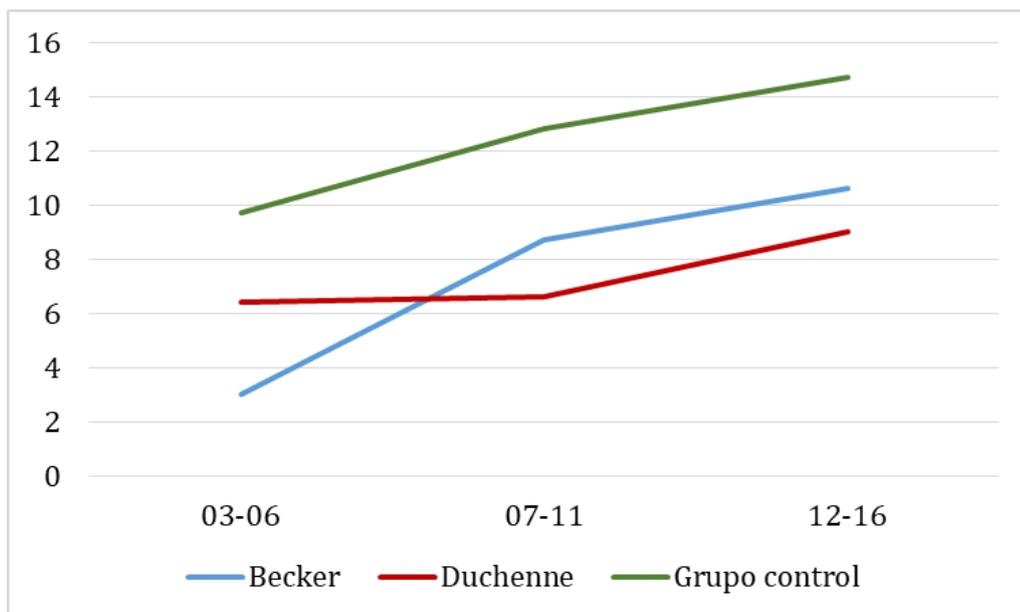


Figura 38. Medidas marginales estimadas de TAVECI recuerdo ensayo 5.

En la variable recuerdo total de los 5 ensayos, se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre el grupo control y los pacientes DMD y los pacientes DMB, concluyendo que los sujetos control mostraron una mayor capacidad para mantener información léxica que los pacientes.

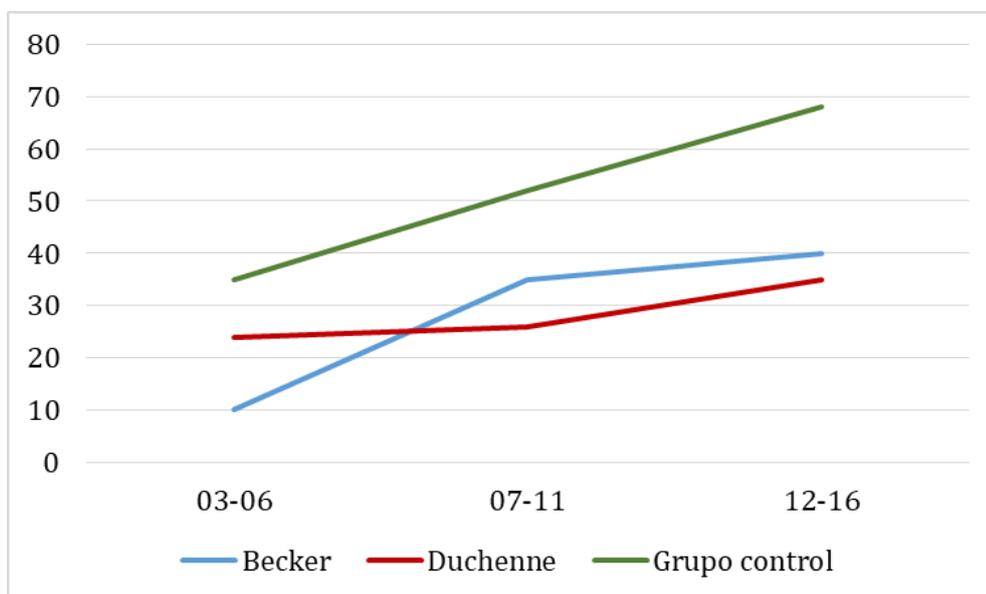


Figura 39 Medidas marginales estimadas de TAVECI recuerdo total de los 5 ensayos.

En la variable recuerdo lista B, tarea en la que se leía al paciente una nueva lista de palabras para crear interferencia, se observó significación ( $p < 0,001$ ) entre los sujetos y los pacientes DMD y los pacientes DMB, que nos orientó a interpretar que la nueva lista interfirió en los pacientes DMD y los pacientes DMB.

En referencia a las puntuaciones medias en las subpruebas del Test TAVECI de memoria a corto plazo los sujetos control ( $M = 11,20$ ;  $DE = 0,47$ ) obtuvieron puntuaciones mayores que los grupos de pacientes DMD ( $M = 6,04$ ;  $DE = 0,50$ ) y DMB ( $M = 6,15$ ;  $DE = 1,06$ ); y en memoria a largo plazo los sujetos control lograron ( $M = 10,85$ ;  $DE = 0,52$ ) los DMD ( $M = 4,97$ ;  $DE = 0,55$ ) y los DMB ( $M = 6,03$ ;  $DE = 1,17$ ). En cuanto a los efectos de memoria para retener información en función de la presentación de los estímulos, detallamos las puntuaciones medias en la siguiente tabla.

Tabla 29. Puntuaciones medias en efectos de memoria.

Variable dependiente	Patología	Media	Desv.
TAVECI primacia	BECKER	33,83	3,35
	DUCHENNE	26,56	1,58
	GRUPO CONTROL	29	1,50
TAVECI medio	BECKER	34,53	3,38
	DUCHENNE	36,42	1,60
	GRUPO CONTROL	40,34	1,51
TAVECI recencia	BECKER	26,64	3,66
	DUCHENNE	35,08	1,72
	GRUPO CONTROL	30,66	1,64

La interacción en los efectos de memoria entre el grupo control y los pacientes DMD fue contraria ( $p = 0,615$ ). En el recuerdo de palabras que se albergaban a nivel medio, hubo significación por encima de ( $p = 0,050$ ), y por tanto no hubo diferencias entre grupos. La *curva de aprendizaje* de las 15 palabras no mostró significación entre grupo DMB, el grupo DMD y sujetos control.

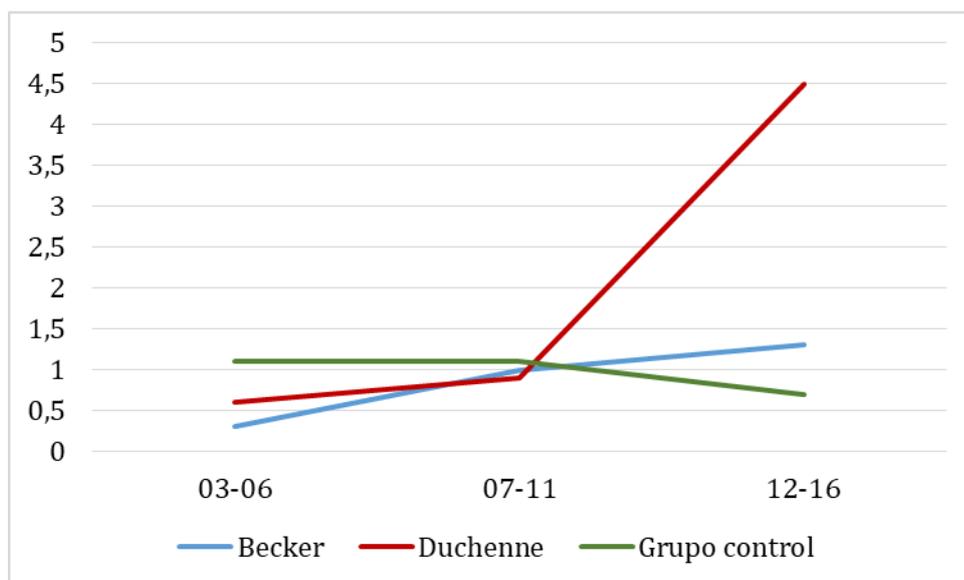


Figura 40. Medidas marginales estimadas de TAVECI curva de aprendizaje.

En uno de los procesos mnésico, el reconocimiento, estudiado mediante la variable *reconocimiento de la lista A*, se observaron diferencias significativas entre los DMD y los sujetos control ( $p < 0,001$ ), que podría explicar el mantenimiento de información léxica a largo plazo del grupo control frente a la falta de reconocimiento de los DMD.

En la misma modalidad auditiva, con un mayor registro de información léxica ya que la tarea era memorizar un texto, aplicamos la prueba de *memoria narrativa* de la batería NEPSY-II, estudiando de forma libre, guiado y el reconocimiento posterior de la información. Las pruebas de efectos inter-sujetos mostraron significación por encima del 99% entre la variable independiente etiología y la variable dependiente memoria narrativa libre ( $F_2 = 313,65$ ;  $p < 0,001$ ), de forma contraria, muestra significación por debajo del 95% en *memoria narrativa de recuerdo guiado* ( $F_2 = 1,97$ ;  $p = 0,145$ ) y *memoria narrativa en reconocimiento* ( $F_2 = 0,69$ ;  $p = 0,504$ ). En referencia a la variable independiente edad categorizada, se muestran diferencias significativas en: memoria narrativa libre ( $F_2 = 7,60$ ;  $p < 0,001$ ) y en *memoria narrativa en reconocimiento* ( $F_2 = 40,38$ ;  $p < 0,001$ ), mientras que en la variable *memoria narrativa por recuerdo guiado* ( $F_2 = 0,529$ ;  $p = 0,591$ ) no fue significativa. Nuestra teoría de diferencias se sustenta en parte, no en su totalidad.

En la siguiente tabla mostramos las puntuaciones medias por edades, tanto para el grupo 0 como para el grupo 1 y 2, en la subprueba *memoria narrativa recuerdo guiado*.

Tabla 30. Puntuaciones medias en subtest memoria narrativa guiada.

Variable dependiente	Edad categorizada	Patología Duchenne o Becker	Media	Desv. Error
Memoria narrativa recuerdo guiado	3-6	BECKER	12	3,87
		DUCHENNE	7,83	1,58
		GRUPO CONTROL	10,63	1,37
	7-11	BECKER	12,85	1,08
		DUCHENNE	10,56	,97
		GRUPO CONTROL	10,47	,94
	12-16	BECKER	9,40	1,74
		DUCHENNE	9,74	,89
		GRUPO CONTROL	12,29	1,04

En cuanto al recuerdo de memoria guiado, los pacientes DMB obtuvieron medias superiores a los sujetos control en los grupos 0 y 1, aunque no en el grupo 2. En cambio, los DMD mostraron medias inferiores a los sujetos control en el grupo 0 y grupo 2, y medias similares en el grupo 1.

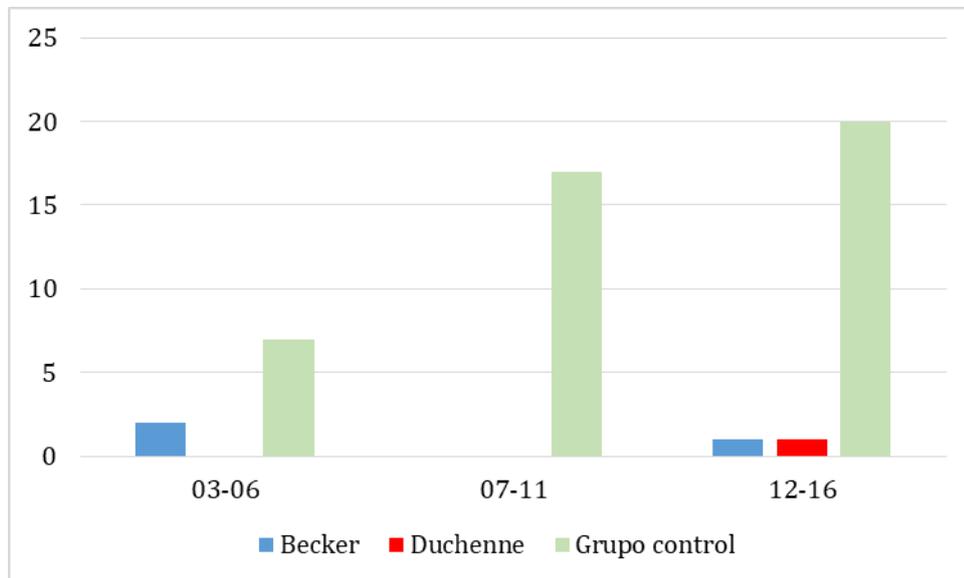


Figura. 41. Medidas marginales estimadas de Memoria narrativa de recuerdo libre.

En la tarea de reconocimiento, los pacientes DMD obtuvieron una media de ( $M = 7,78$ ), los pacientes DMB una media de ( $M = 5,92$ ) y los sujetos control una media de ( $M = 8,20$ ).

En las pruebas post hoc, de la variable independiente edad, se observó que en las pruebas de memoria narrativa libre sí había diferencias significativas entre grupos a un nivel del 99%. En *recuerdo guiado* para las edades de los tres grupos no había diferencias, con un nivel de significación menor del 95%, así como también en la variable memoria narrativa reconocimiento para los grupos 0 y 1 ( $p = 0,991$ ), no ocurriendo lo mismo en el grupo 2 que sí se observó significación ( $p < 0,001$ ). En cuanto a la etiología, se observaron diferencias en la variable *memoria narrativa de recuerdo libre* en los pacientes DMD, DMB y en los sujetos control, así como no se vieron diferencias entre pacientes y sujetos en la variable *memoria narrativa de recuerdo guiado* y *memoria narrativa de reconocimiento*. Esta prueba nos permite discernir que, en parte de las variables dependientes,

los resultados obtenidos no son significativamente diferentes entre grupos.

En la modalidad práxica, tareas de componente motor, utilizamos el *Test de la Figura de Rey*. En primer lugar, analizamos la prueba de igualdad de Levene, concluyendo que la varianza de error de la variable dependiente era distinta entre grupos ( $p < 0,001$ ). Las pruebas multivariantes de efecto sobre las variables independientes etiología ( $\Lambda = ,808$ ;  $F_{6, 178} = 24,86$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,912$ ) y para la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,510$ ;  $F_{6, 178} = 12,20$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,583$ ), dieron valores significativos por encima del 99%, aceptando que, había diferencias.

En las pruebas de efectos inter-sujetos, los valores de la variable independiente edad sobre las variables dependientes tuvo un nivel de significación por encima del 99%, en el que obtuvimos los siguientes datos: *copia de la figura de rey* ( $F_2 = 36,86$ ;  $p < 0,001$ ), *memoria inmediata de la figura de rey* ( $F_2 = 18,99$ ;  $p < 0,001$ ) y *memoria diferida de la figura de rey* ( $F_2 = 9,53$ ;  $p < 0,001$ ), observando así diferencia entre grupos de edad. En referencia a la etiología, los resultados fueron similares: *en copia de la figura de rey* ( $F_2 = 4,09$ ;  $p < 0,001$ ), *memoria inmediata de la figura de rey* ( $F_2 = 8,90$ ;  $p < 0,001$ ) y *memoria diferida de la figura de rey* ( $F_2 = 9,53$ ;  $p < 0,001$ ), observando así diferencias entre pacientes y sujetos control.

Como cabía esperar, el grupo 0 obtuvo peores puntuaciones medias que el grupo 1 y 2, y el grupo 1, obtuvo peores puntuaciones que el grupo 2. En este análisis, tienen especial relevancia la comparación entre el grupo 0 y 1, por el estudio de cómo perciben los dibujos y, entre el grupo de edad 1 y el grupo 2, ya que esperábamos que, en este periodo de cambio madurativo, se diera un mayor nivel de procesamiento ejecutivo visoespacial.

Detallamos, en la siguiente tabla, las puntuaciones medias de los pacientes y sujetos control por edades. La puntuación máxima del test era de 36, como podemos observar en la tabla 31, los pacientes con medias cercanas a ese límite

fueron los sujetos control, seguidos de los DMB y, por último, de los DMD.

Tabla 31. Puntuaciones medias en el Test de la Figura de Rey.

Variable dependiente	Edad categorizada	Patología	Media	Desv. Error
Copia Figura de Rey	3-6	DUCHENNE	7,16	2,96
		GRUPO CONTROL	7,75	2,57
	7-11	BECKER	24,69	2,01
		DUCHENNE	20,56	1,81
		GRUPO CONTROL	29,00	1,76
	12-16	BECKER	32,00	3,25
DUCHENNE		28,15	1,66	
GRUPO CONTROL		33,78	1,94	
Memoria inmediata Figura de Rey	3-6	DUCHENNE	6,33	2,93
		GRUPO CONTROL	7,25	2,54
	7-11	BECKER	15,69	1,99
		DUCHENNE	12,87	1,80
		GRUPO CONTROL	22,94	1,74
	12-16	BECKER	22,00	3,21
		DUCHENNE	18,26	1,65
		GRUPO CONTROL	28,50	1,92
	Memoria diferida Figura de Rey	3-6	DUCHENNE	6,33
GRUPO CONTROL			7,00	2,51
7-11		BECKER	12,92	1,97
		DUCHENNE	10,25	1,77
		GRUPO CONTROL	21,70	1,72
12-16		BECKER	20,00	3,18
		DUCHENNE	17,26	1,63
		GRUPO CONTROL	26,64	1,90

En el primer grupo de edad valoramos solo los pacientes DMD, debido a la muestra, con puntuación ( $M = 7,16$ ;  $DE = 2,96$ ) valores similares a los sujetos control ( $M = 7,75$ ;  $DE = 2,57$ ), observándose una curva equivalente de aprendizaje entre los dos grupos de pacientes. Haciendo referencia a los pacientes DMB y las estimaciones medias de grupos de edad, entendiendo que la puntuación máxima del test era de 36, los pacientes del grupo 1 en la copia lograron una media de ( $M = 24,69$ ;  $DE = 2,01$ ), en la memoria inmediata de ( $M = 15,69$ ;  $DE = 1,99$ ) y en demorada de ( $M = 12,92$ ;  $DE = 1,97$ ); mientras que en el grupo 2 las puntuaciones fueron en copia de ( $M = 32$ ;  $DE = 3,25$ ), en memoria inmediata de ( $M = 22$ ;  $DE = 3,21$ ) y en demorada de ( $M = 20$ ;  $DE = 3,18$ ). Los pacientes DMD del grupo 1, consiguieron puntuaciones en copia de ( $M = 20,56$ ,  $DE = 1,81$ ), en memoria inmediata de ( $M = 12,87$ ;  $DE = 1,80$ ) y en demorada de ( $M = 10,25$ ;  $DE = 1,77$ ); en el segundo grupo (12 a 16 años), en copia lograron ( $M = 28,15$ ;  $DE = 1,66$ ), en

memoria inmediata una media de ( $M = 18,26$ ;  $DE = 1,65$ ) y en diferida de ( $M = 17,26$ ;  $DE = 1,63$ ).

En las pruebas de comparaciones múltiples, prueba post hoc de Tukey, se observaron niveles de significación de ( $p < 0,001$ ), por ello, la diferencia de medias de las variables era significativa.

Al hacer la copia de la figura, los pacientes y controles obtenían resultados más homogéneos, como podemos ver en la figura 42.

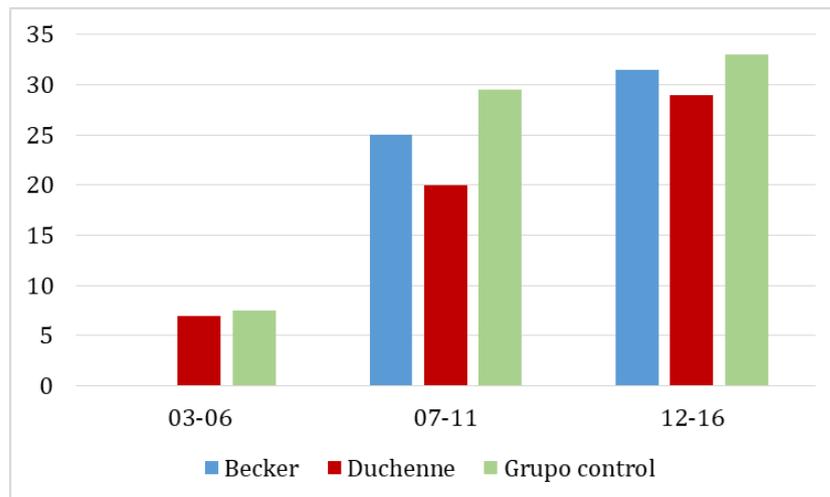


Figura 42. Medidas marginales estimadas de Copia de Figura de Rey.

En cambio, al guardar la información a largo plazo, el aprendizaje de material visual se vio mermado en mayor medida en los pacientes DMD, datos que reflejamos en la siguiente figura.

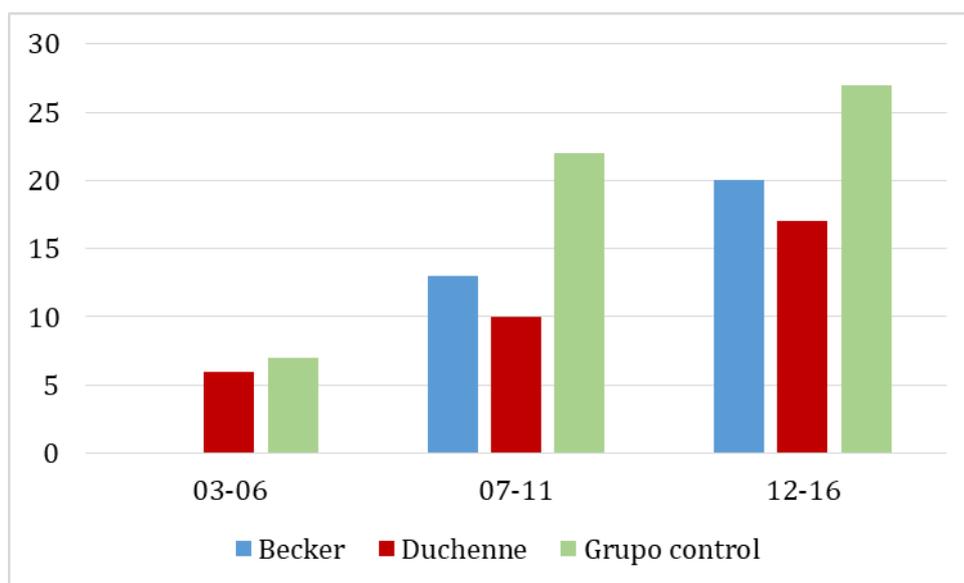


Figura 43. Medidas marginales estimadas de Memoria diferida de Figura de Rey.

### 1.1.5. Objetivos generales. Función práxica.

En el estudio de la función práxica utilizamos subpruebas de la batería Nepsy-II. Estas subpruebas eran: golpeteo de punta de dedos en mano derecha e izquierda (en secuencia y en repetición), la subprueba imitación de configuraciones con las manos, precisión visomotora y secuencias motoras manuales.

En la prueba de igualdad de Levene de varianzas de error, obtuvimos un grado por encima del 95% de significación ( $p = 0,003$ ), por ello, la varianza de error de la variable dependiente era distinto entre grupos, aceptando la hipótesis alternativa. Las pruebas multivariantes de efecto sobre las variables independientes etiología ( $\Lambda = ,380$ ;  $F_{14, 174} = 6'53$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,699$ ) y para la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,260$ ;  $F_{14, 174} = 10,85$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,944$ ), dieron valores significativos por encima del 99% ( $p < 0,001$ ).

En primer lugar, se obtuvieron las puntuaciones medias obtenidas por los pacientes DMD, DMB y grupo control, así como las desviaciones (DE), mediante modelo de regresión multivariante, incluyendo todos los grupos de edad.

En las baterías cognitivas, hay áreas de evaluación motora. En el caso que nos ocupa, la patología comporta clínica motora, con variabilidad en función de la edad y el tipo de patología, tanto de miembros inferiores como superiores. No obstante, aunque en algunas de éstas pruebas se medían por tiempo, nuestra intención era entender la programación motora. Esperábamos que los resultados en las cuatro variables de golpeteo con las puntas de los dedos, tanto en secuencia como en repetición, el grupo control tuviera puntuaciones más bajas (menor tiempo en la prueba) que los pacientes DMB y DMD, que cursan con mayor patología motora. Aún con las implicaciones motoras de la tarea, todos los pacientes pudieron completarla. En referencia a la tarea, habría dos subtest, los *movimientos con la mano de repetición con la mano derecha*, en el que los controles obtuvieron mejores resultados ( $M = 3,61$ ;  $DE = 0,65$ ), seguidos de los pacientes DMB ( $M = 6,06$ ;  $DE = 1,47$ ), y por último los pacientes DMD ( $M = 11,57$ ;  $DE = 0,69$ ). En la misma *tarea de repetición*, aunque con la mano izquierda, los

controles ( $M = 7,11$ ;  $DE = 0,88$ ), obtuvieron un tiempo de reacción más alto que el tiempo utilizado para hacer la tarea con la mano derecha, los pacientes DMB ( $M = 7,44$ ;  $DE = 1,96$ ) y los pacientes DMD ( $M = 15,12$ ;  $DE = 0,92$ ). La segunda parte de la tarea, se pedía a los participantes *programar una secuencia motora con la mano derecha*, en la que los controles obtuvieron mejores resultados ( $M = 3,79$ ;  $DE = 0,82$ ), que los pacientes DMB ( $M = 6,13$ ;  $DE = 1,84$ ), seguidos de los pacientes DMD ( $M = 11,63$ ;  $DE = 0,86$ ). En cuanto a la misma *secuencia motora*, aunque con la mano izquierda, los sujetos control obtuvieron una media menor, indicando mayor rapidez ( $M = 6,52$ ;  $DE = 1,01$ ) que los pacientes DMB ( $M = 8,17$ ;  $DE = 2,25$ ) y que los pacientes DMD ( $M = 15,75$ ;  $DE = 1,05$ ).

Por lo que refiere a las diferencias de puntuación en las ejecuciones motoras de repetición y secuencia, entre mano derecha y mano izquierda, se aportan los datos de dominancia manual de la muestra en la tabla 32.

Tabla 32. Dominancia manual.

	Frecuencia	Porcentaje
Diestro	83	83,8
Zurdo	8	8,1
No valorable	6	6,1
Perdidos	1	1,0
Total	98	99,0

En la muestra, el 83,8% de los sujetos eran diestros, y el 8 % de dominancia zurda. El 6% de pacientes eran sujetos entre 3 y 5 años que aún no tenía la lateralización manual adquirida. Uno de los pacientes, era ambidiestro. Podríamos explicar el menor tiempo de reacción de los resultados anteriores, en las secuencias y repetición con la mano derecha, por la dominancia diestra de la muestra.

La *Imitación de configuraciones con la mano*, es una subprueba práctica diseñada para reproducir la configuración programada por el examinador. La puntuación media más alta de acierto fue la de los sujetos control ( $M = 15,60$ ;  $DE = 1,05$ ) seguidos de los pacientes DMB ( $M = 13,71$ ;  $DE = 2,36$ ), y por último los pacientes DMD ( $M = 10,47$ ;  $DE = 1,11$ ).

En referencia a la *precisión visomotora*, prueba que se mide con tiempo, los

sujetos del grupo control ( $M = 46,68$ ;  $DE = 6,14$ ) obtuvieron mejores puntuaciones que los pacientes DMD ( $M = 81,62$ ;  $DE = 6,45$ ) y, por último, que los pacientes DMB ( $M = 106,01$ ;  $DE = 13,73$ ). Los datos podrían sugerir que los pacientes DMD, serían más impulsivos que los sujetos control al realizar la tarea, buscando el objetivo final sin interesarse si se hace de forma eficiente, y no la precisión.

En la subprueba, *secuencias motoras manuales*, se pretendía que los pacientes imitaran una serie de secuencias en movimiento. Las puntuaciones más altas, en este caso nos indicaban que habían conseguido la finalidad de la prueba, fueron los sujetos del grupo control ( $M = 30,44$ ;  $DE = 2,45$ ), seguidos de los pacientes DMB ( $M = 20,30$ ;  $DE = 5,48$ ) y en último lugar, los pacientes DMD ( $M = 19,01$ ;  $DE = 2,57$ ). En los que se observó que no lograban la secuencia por signos de perseveración práctica. Al analizar los datos según la edad, observamos valores muy similares, siendo los pacientes DMD los pacientes con menores puntuaciones medias en los tres intervalos de edad, seguidos de los pacientes DMB.

En las pruebas post hoc de Tukey de comparaciones múltiples para variable edad, se observaron niveles de significación por encima del 99% en las siguientes variables dependientes: *golpeteo con la punta de los dedos en mano dominante en repetición* para grupo de edad 0 comparado con grupo de edad 1, indicando que en éstas variables sí había diferencia de medias, aunque no en la comparación de grupo de edad 1 y 2, en la que no había diferencia. En *golpeteo con la punta de los dedos mano no dominante en repetición*, había diferencia en los grupos de edad 1 y 2, y no había diferencia entre el grupo de edad 0 comparado con los grupos 1 y 2 ( $p = 0,395$ ;  $p = 0,038$ , respectivamente). En la tarea que consistía en hacer una secuencia, no se observaron diferencias entre grupos de edades, tanto para mano dominante como para mano no dominante. En la subprueba de *imitación de configuraciones con las manos*, no se observaron diferencias al comparar el grupo 0 con los grupos 1 y 2, aunque sí hubo diferencias en los grupos 2 y 3 ( $p < 0,001$ ). En la tarea de precisión visomotora, se observaron diferencias significativas

---

entre los grupos de edad 1 y grupo 2 ( $p < 0,001$ ), y 0 y 2 ( $p < 0,001$ ). Por último, la subprueba de *secuencias motoras*, se observaron diferencias entre el grupo 0 y 1 ( $p < 0,001$ ), y el grupo 1 y 2 ( $p < 0,001$ ). En referencia a la etiología en la subprueba de *golpeteo con la punta de los dedos en mano dominante y no dominante en repetición*, no se observaron diferencias entre los pacientes DMD/DMB ( $p = 0,067$ ), si bien el resultado fue próximo a la significación estadística. En la subprueba de *golpeteo con la punta de los dedos en mano dominante y no dominante en secuencia*, no se observaron diferencias entre los pacientes DMD/DMB ( $p = 0,319$ ). La tarea de *imitación en ambas manos* no se observó diferencia significativa entre pacientes DMB y sujetos control. En la subprueba de *precisión visomotora*, no se observó diferencia significativa en los pacientes DMD y DMB ( $p = 0,622$ ). En la subprueba de *secuencias motoras manuales*, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de pacientes ( $p = 0,205$ ), ni entre pacientes DMB y sujetos control ( $p = 0,509$ ), aunque sí entre DMD y sujetos control ( $p = 0,002$ ).

#### *1.1.6. Objetivo general. Estudio del procesamiento del lenguaje.*

En el estudio de la función lingüística utilizamos subpruebas de la batería NEPSY-II y el test Peabody. En la investigación del procesamiento de información léxica valoramos a los pacientes por distintas modalidades, desde la modalidad visual-auditiva con el test Peabody y desde la modalidad auditiva, mediante las subpruebas de la NEPSY-II, estas son: comprensión de instrucciones, procesamiento fonológico, repetición de pseudopalabras y fluencia semántica.

En el estudio inicial de la modalidad auditiva, en la prueba de igualdad de Levene de varianzas de error, obtuvimos un grado de significación de ( $p = ,003$ ), por ello, la varianza de error de la variable dependiente era distinto entre grupos, aceptando la hipótesis alternativa. Las pruebas multivariantes de efecto sobre las variables independientes etiología ( $\Lambda = ,341$ ;  $F_{12, 172} = 8,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,717$ ) y para la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,311$ ;  $F_{12, 172} = 11,04$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,870$ ), dieron valores significativos por encima del 99%.

En las pruebas inter-sujetos, para la variable edad ( $F_2 = 74,82$ ;  $p < 0,001$ ) se

obtuvo un nivel de significación por encima de 99%, de la misma forma que para la variable etiología ( $F_2 = 6,49$ ;  $p = 0,002$ ).

En la variable dependiente *Test Peabody*, las puntuaciones medias de los pacientes DMD, los pacientes DMB y del grupo control, las describimos en la siguiente tabla.

Tabla 33. Puntuaciones medias Test Peabody.

Patología Duchenne o Becker	Media	Desv. Error
BECKER	64,61	7,81
DUCHENNE	70,49	3,67
GRUPO CONTROL	86,48	3,50

En el grupo de edades, los sujetos del grupo 2 obtuvieron mayores puntuaciones medias ( $M = 120,86$ ;  $DE = 3,93$ ) que, los sujetos del grupo 1 ( $M = 77,59$ ;  $DE = 3,07$ ) y, del grupo 0 ( $M = 7,85$ ;  $DE = 7,85$ ).

En el test de homogeneidad de Tukey, se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los DMD ( $p = 0,023$ ), aunque no entre el grupo control y los DMB ( $p = 0,996$ ). En referencia a la edad, se observaron diferencias en los tres rangos de edad ( $p < 0,001$ ).

Cambiando a la modalidad auditiva, se usaron las subpruebas de la batería Nepsy-II. Éstas dieron niveles de significación superiores de ( $p < 0,001$ ), en el análisis de las pruebas multivariantes tanto para la edad como para la etiología. En la prueba de Levene los resultados fueron de ( $p < 0,001$ ) de significación en la prueba de *comprensión de instrucciones, denominación e identificación de partes del cuerpo, repetición de pseudopalabras y procesamiento fonológico*. En la variable dependiente *fluidez verbal semántica*, el nivel de significación fue menor del 95% ( $p = 0,177$ ). Estos datos muestran que la varianza de error de la variable *fluidez verbal semántica* es igual entre grupos, y que las demás variables, son distintas entre grupos.

En las pruebas de efectos inter-sujetos, los datos nos mostraron que, tanto para etiología como para edad, el nivel de significación era de ( $p < 0,001$  en todas las variables dependientes. Al comparar la variable edad con las variables dependientes obtuvimos los siguientes resultados: *comprensión de instrucciones*

( $F_2 = 55,33$ ;  $p < 0,001$ ), denominación partes del cuerpo ( $F_2 = 23,21$ ;  $p < 0,001$ ), identificación de partes del cuerpo ( $F_2 = 30,45$ ;  $p < 0,001$ ), procesamiento fonológico ( $F_2 = 14,68$ ;  $p < 0,001$ ), fluidez verbal semántica ( $F_2 = 16,29$ ;  $p < 0,001$ ), repetición de pseudopalabras ( $F_2 = 18,80$ ;  $p < 0,001$ ), que indican que hay diferencias en las puntuaciones entre grupos de edad. La relación entre la variable etiología y las variables dependientes, se observó un nivel de significación similar: comprensión de instrucciones ( $F_2 = 52,33$ ;  $p < 0,001$ ), denominación partes del cuerpo ( $F_2 = 3,28$ ;  $p = 0,042$ ), identificación de partes del cuerpo ( $F_2 = 3,30$ ;  $p = 0,041$ ), procesamiento fonológico ( $F_2 = 35,07$ ;  $p < 0,001$ ), fluidez verbal semántica ( $F_2 = 36,10$ ;  $p < 0,001$ ), repetición de pseudopalabras ( $F_2 = 7,46$ ;  $p < 0,001$ ), concluyendo diferencias entre los grupos de pacientes y sujetos control.

En el primer grupo de edad, debido a la complejidad en la evaluación de estos procesos en pacientes de entre 3 y 6 años evaluamos, mediante las tareas de identificación y denominación de partes del cuerpo, las habilidades lingüísticas. Los DMB lograron puntuaciones medias en denominación e identificación ( $M = 15$ ;  $DE = 3,01$ ) y ( $M = 9$ ;  $DE = 1,75$ ), respectivamente. Los pacientes DMD tuvieron más dificultades en esta tarea, con puntuaciones medias para denominación ( $M = 4,33$ ;  $DE = 1,26$ ) y para identificación ( $M = 3,66$ ;  $DE = 0,71$ ).

En la tarea de comprensión de instrucciones, diseñada para percibir, procesar y ejecutar instrucciones orales de complejidad creciente, los pacientes y sujetos control obtuvieron las siguientes puntuaciones por edad categorizada. En el grupo 1, los pacientes DMB con una media de ( $M = 19,15$ ;  $DE = 1,40$ ) y los pacientes DMD ( $M = 15,06$ ;  $DE = 1,26$ ); en el grupo 2, los pacientes DMB ( $M = 22,20$ ;  $DE = 2,26$ ) y los DMD ( $M = 21,57$ ;  $DE = 1,16$ ). Los sujetos control obtuvieron medias mayores de 30 en los dos grupos, en el grupo 1 ( $M = 30,11$ ;  $DE = 1,22$ ) y en el grupo 2 ( $M = 32,07$ ;  $DE = 1,35$ ). En el grupo 0, los sujetos control con una media mayor ( $M = 23,50$ ;  $DE = 1,79$ ), y los DMD con una media ( $M = 12,33$ ;  $DE = 2,06$ ), significativamente inferior.

En la tarea de procesamiento fonológico, en el primer intervalo de edad, los pacientes DMD ( $M = 14,33$ ;  $DE = 3,37$ ) puntuaron en menor medida que los sujetos control ( $M = 26,62$ ;  $DE = 2,92$ ). En el grupo de edad de 7 a 11 años, los pacientes DMD puntuaron ( $M = 19,43$ ;  $DE = 2,06$ ), los pacientes DMB ( $M = 23,84$ ;  $DE = 2,29$ ) y los sujetos control ( $M = 38,94$ ;  $DE = 2,01$ ). En el grupo de edad de 12 a 16 años, los DMD obtuvieron puntuaciones medias de ( $M = 26,84$ ;  $DE = 1,89$ ) y los pacientes DMB puntuaciones ( $M = 32,80$ ;  $DE = 3,70$ ), con medias mayores, los sujetos control ( $M = 44,35$ ;  $DE = 2,21$ ). La tarea de *repetición de pseudopalabras*, la analizamos en los grupos 0 y 1, los resultados fueron significativos ya que los DMD y DMB no consiguieron repetir frases complejas al mismo nivel que los sujetos control, tanto para el grupo 0 como para el grupo 1. Los sujetos control consiguieron en el grupo 0 una cifra media mayor ( $M = 25,75$ ;  $DE = 4,86$ ) los pacientes DMD ( $M = 16$ ;  $DE = 5,61$ ), en el grupo 1 los sujetos control lograron una media superior ( $M = 43,94$ ;  $DE = 3,33$ ), que los pacientes DMB ( $M = 23,15$ ;  $DE = 3,81$ ) y los pacientes DMD ( $M = 22,25$ ;  $DE = 3,41$ ).

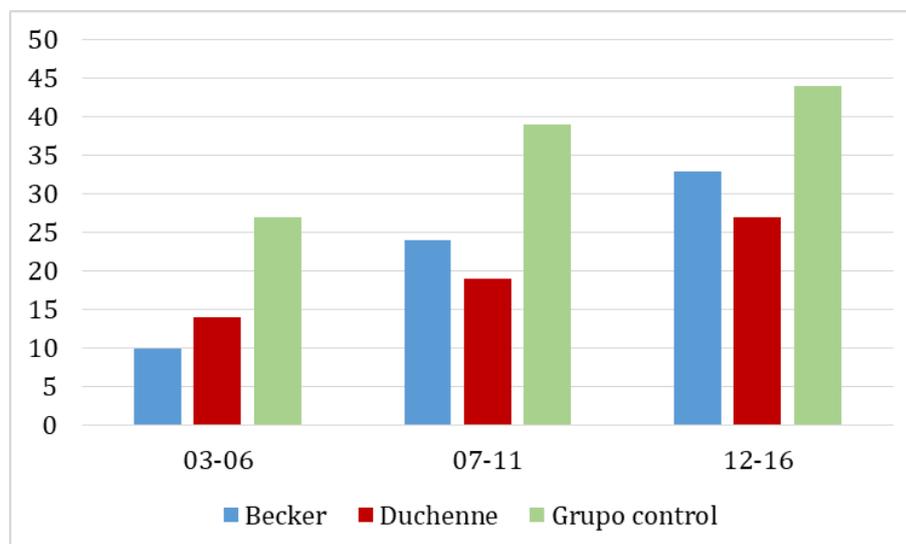


Figura 44. Medidas marginales estimadas de Procesamiento fonológico.

Por último, la tarea de *fluidez semántica*, en la que el objetivo era evaluar la capacidad de generar palabras de dos categorías semánticas, animales y comida/bebida. Los sujetos control alcanzaron las mayores medias, en el grupo 0 ( $M = 25,62$ ;  $DE = 3,39$ ), en el grupo 1 ( $M = 41,94$ ;  $DE = 2,32$ ) y en el grupo 2 ( $M = 51,07$ ;  $DE = 2,56$ ). En la misma tarea, las puntuaciones de los DMB fueron en el grupo 0 ( $M = 7$ ;  $DE = 9,59$ ) en el grupo 1 ( $M = 20,53$ ;  $DE = 2,66$ ) y en el grupo 2 ( $M$

= 31,60;  $DE = 4,28$ ); seguidos de los DMD con puntuaciones medias en el grupo 0 de ( $M = 13,16$ ;  $DE = 3,91$ ) en el grupo 1 ( $M = 21,43$ ;  $DE = 2,39$ ) y en el grupo 2 ( $M = 27,84$ ;  $DE = 2,20$ ). En cuanto a los grupos en edades categorizadas, se obtuvieron mayores puntuaciones según avanzaba la edad.

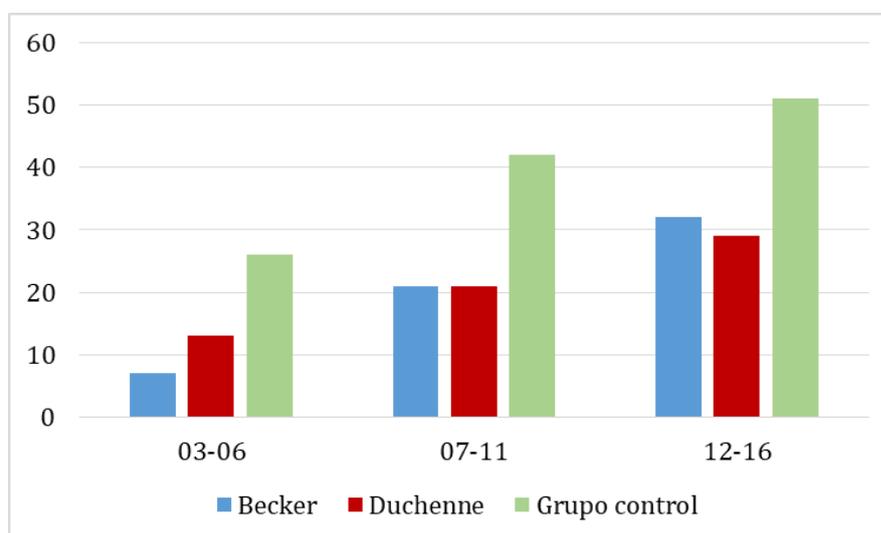


Figura 45. Medidas marginales estimadas de Fluidez verbal semántica.

En las pruebas post hoc de Tukey de comparaciones múltiples para variable edad, se observaron niveles de significación de ( $p < 0,001$ ) en las siguientes variables dependientes: *fluidez semántica*, *procesamiento fonológico*, en *identificación y denominación de partes del cuerpo* y en *comprensión de instrucciones* para grupo de edad 0 comparado con grupo de edad 2, indicando que en éstas variables sí había diferencia de medias. En la variable dependiente *comprensión de instrucciones* se obtuvieron valores por debajo del 95% para el grupo de edad 0 comparado con grupo de edad 1, concluyendo que no había diferencia de medias. En la variable etiología, no se observaron diferencias en medias entre los DMD y DMB para la prueba de comprensión de instrucciones, no se informaron diferencias entre las puntuaciones medias de los DMD y DMB en la tarea de procesamiento fonológico, no se observaron diferencias medias entre DMD y DMB en fluidez verbal semántica ni en repetición de pseudopalabras, ya que los niveles de significación eran menores del 95%. Sí se observaron diferencias en la tarea de *comprensión de instrucciones* entre los pacientes y los sujetos control ( $p < 0,001$ ); se observaron diferencias en la tarea de *procesamiento fonológico* y *fluidez verbal semántica* entre sujetos control y DMB

( $p < 0,001$ ), así como también entre los sujetos control y los DMD ( $p < 0,001$ ) y, diferencias entre la variable *repetición de palabras* y etiología, entre los pacientes y el grupo control ( $p < 0,001$ ).

### 1.1.7. Objetivo general. Procesamiento anterior, funciones ejecutivas.

En el estudio de los procesos que sustenta la corteza prefrontal, utilizamos las subpruebas y tareas que se presentan en la tabla 34.

Tabla 34. Descripción del estudio de las funciones ejecutivas por modalidades y pruebas.

Vía de presentación	Proceso	Test/subprueba
Modalidad visual	Flexibilidad (formas básicas y colores)	Flexibilidad (NEPSY-II)
	Flexibilidad (simbología numérica)	Test 5 dígitos
	Inhibición	Test 5 dígitos
Modalidad auditiva	Evocación	Fluidez verbal inicial
Modalidad visual con componente práxico	Categorización/ clasificación	Clasificación de animales
	Planificación/monitarización	Torres de Londres puntuación correcta total
	Planificación/ monitorización	Torres de Londres Movimientos total

Se realizó el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad condujo a un resultado significativo entre las variables dependientes a estudiar: *flexibilidad* ( $F_{7, 90} = 11,25; p < 0,001$ ), *clasificación de animales* ( $F_{7, 90} = 6,69; p < 0,001$ ), *fluidez verbal inicial* ( $F_{7, 90} = 7,04; p < 0,001$ ), *Torres de Londres puntuación correcta total* ( $F_{7, 90} = 3,07; p < 0,001$ ), *Torres de Londres puntuación de movimientos total* ( $F_{7, 90} = 8,52; p < 0,001$ ), *Test 5 dígitos inhibición* ( $F_{7, 90} = 8,60; p < 0,001$ ), *Test 5 dígitos flexibilidad* ( $F_{7, 90} = 8,27; p < 0,001$ ); evidenciando que sí existían diferencias entre ellas según etiología y edad ( $p = 0,006$ ). En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,528; F_{14, 170} = 3,91; p < 0,001; \eta^2 = ,488$ ), así como en la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,270; F_{14, 170} = 9,98; p < 0,001; \eta^2 = ,903$ ).

Teniendo en cuenta la significatividad de la MANOVA, a continuación, se estudiaron las pruebas de efectos inter-sujetos. Observamos que sí existía diferencia significativa entre *flexibilidad* y etiología ( $F_2 = 14,47; p < 0,001$ ), entre *clasificación de animales* y etiología ( $F_2 = 9,06; p < 0,001$ ), entre *fluidez verbal inicial* y etiología ( $F_2 = 20,74; p < 0,001$ ), y entre *Torres de Londres puntuación*

*correcta total* y etiología ( $F_2 = 22,31$ ;  $p < 0,001$ ); contrariamente, no encontramos diferencias significativas entre *Torres de Londres puntuación de movimiento totales* y etiología ( $F_2 = 0,57$ ;  $p = 0,565$ ), *inhibición* y etiología ( $F_2 = 19,82$ ;  $p = 0,056$ ) y *flexibilidad del Test 5 dígitos* y etiología ( $F_2 = 19,82$ ;  $p = 0,379$ ). Por otra parte, en la variable edad categorizada se obtuvieron diferencias significativas en todas las variables dependientes, entre *flexibilidad* y edad ( $F_2 = 62,23$ ;  $p < 0,001$ ), entre *clasificación de animales* y edad ( $F_2 = 35,42$ ;  $p < 0,001$ ), entre *fluidez verbal inicial* y edad ( $F_2 = 34,72$ ;  $p < 0,001$ ), entre *Torres de Londres puntuación correcta total* y edad ( $F_2 = 25,22$ ;  $p < 0,001$ ), entre *Torres de Londres puntuación de movimiento totales* y edad ( $F_2 = 7,01$ ;  $p < 0,001$ ), *inhibición* y edad ( $F_2 = 11,69$ ;  $p < 0,001$ ) y *flexibilidad del Test 5 dígitos* y edad ( $F_2 = 6,83$ ;  $p < 0,001$ ).

En la siguiente tabla podemos observar las puntuaciones medias de los pacientes según la etiología.

Tabla 35. Puntuaciones medias según etiología.

Variable dependiente	Patología Duchenne o Becker	Media	Desv. Error
Flexibilidad	BECKER	17,37	2,25
	DUCHENNE	15,17	1,05
	GRUPO CONTROL	22,92	1,004
Clasificación animales	BECKER	3,75	,92
	DUCHENNE	3,38	,43
	GRUPO CONTROL	5,84	,41
Fluidez verbal inicial	BECKER	11	2,88
	DUCHENNE	8,96	1,35
	GRUPO CONTROL	20,70	1,29
Torres de Londres puntuación correcta total	BECKER	2,52	,59
	DUCHENNE	1,33	,28
	GRUPO CONTROL	3,91	,27
Torres de Londres puntuación movimientos total	BECKER	16,32	5,48
	DUCHENNE	13,70	2,58
	GRUPO CONTROL	10,85	2,45
Test 5 dígitos inhibición	BECKER	23,97	6,39
	DUCHENNE	18,73	3,002
	GRUPO CONTROL	10,50	2,86
Test 5 dígitos flexibilidad	BECKER	22,22	8,08
	DUCHENNE	18,64	3,80
	GRUPO CONTROL	12,60	3,61

En el análisis de la prueba *Torre de Londres*, sobre la cantidad de movimientos totales, los DMB obtuvieron medias de ( $M = 16,32$ ;  $DE = 5,48$ ), los DMD ( $M = 13,70$ ;  $DE = 2,58$ ) y los sujetos control ( $M = 10,85$ ;  $DE = 2,45$ ), así como en el estudio de los procesos *de inhibición* y *flexibilidad* (Test 5 dígitos), los

pacientes DMB ( $M = 23,97$ ;  $DE = 6,39$ ), los DMD ( $M = 18,73$ ;  $DE = 3,00$ ) y, los sujetos control ( $M = 10,50$ ;  $DE = 2,86$ ) en el proceso de *inhibición* y, en el proceso de *flexibilidad* (simbología numérica) los pacientes DMB obtuvieron ( $M = 22,22$ ;  $DE = 8,08$ ), los DMD ( $M = 18,63$ ;  $DE = 3,80$ ) y, los sujetos control ( $M = 12,60$ ;  $DE = 3,61$ ).

En referencia a la edad categorizada, se estudiaron los pacientes del grupo 1 y 2 por maduración de los procesos ejecutivos. Los pacientes del grupo 1 obtuvieron puntuaciones menores que los del grupo 2 en las cuatro pruebas. En el análisis de la Torre de Londres, la cantidad de *movimientos totales* fue menor en el grupo 2 ( $M = 18,71$ ;  $DE = 2,76$ ) y en el grupo 1 ( $M = 22,14$ ;  $DE = 2,16$ ). En el análisis del Test 5 Dígitos se observó que la *inhibición* tenía medias superiores en el grupo 1 ( $M = 31,71$ ;  $DE = 2,51$ ) que en el grupo 2 ( $M = 21,48$ ;  $DE = 3,21$ ), sucediendo lo mismo en el análisis de la flexibilidad en el que el grupo 1 obtuvo ( $M = 31,18$ ;  $DE = 3,18$ ) y el grupo 2 ( $M = 22,26$ ;  $DE = 4,07$ ).

En las pruebas post hoc de Tukey de comparaciones múltiples para variable edad, se observaron niveles de significación de ( $p < 0,001$ ) en las siguientes variables dependientes: *flexibilidad*, *clasificación de animales*, *fluidez verbal inicial*, *Torre de Londres puntuación correcta total* y en *inhibición*; no se encontraron diferencias en *Torre de Londres puntuación de movimientos total* entre grupo 1 y 2 ( $p = 0,593$ ) y en *flexibilidad* ( $p = 0,234$ ). En la variable independiente etiología, se observaron niveles de significación de ( $p < 0,001$ ) en las siguientes variables dependientes: en la variable flexibilidad entre pacientes DMD/DMB y no etiología, en la variable clasificación de animales entre pacientes DMD/DMB y no etiología, en la variable fluidez verbal entre pacientes DMD/DMB y no etiología, en la variable *Torre de Londres puntuación correcta* entre DMD/DMB y no etiología, en la variable *Torre de Londres movimientos totales* entre pacientes DMB y no etiología, en el Test de 5 dígitos para *inhibición* hubo diferencias en los tres grupos y en *flexibilidad* entre DMB y no etiología. No se encontraron diferencias significativas en el Test 5 dígitos para *flexibilidad* entre sujetos control y DMD ( $p = 0,182$ ), en la prueba Torre de Londres para

puntuaciones de movimientos totales entre DMD y sujetos control ( $p = 0,516$ ), en fluidez verbal entre pacientes DMD/DMB ( $p = 0,814$ ), en flexibilidad entre pacientes DMD/DMB ( $p = 0,066$ ) y, en clasificación de animales entre pacientes DMD/DMB ( $p = 0,984$ ).

En la variable independiente edad categorizada, sí se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en la variable comprensión de instrucciones para grupo de edad 0 comparado con grupo de edad 2, indicando que en éstas variables sí había diferencia de medias.

#### *1.1.8. Objetivo general. Cognición social.*

Estudiamos la cognición social de los pacientes y grupo control mediante subpruebas de la batería NEPSY-II. Estas subpruebas eran: *reconocimiento de emociones*, *teoría de la mente verbal* y *teoría de la mente contextual*.

Se realizó el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad condujo a un resultado significativo entre las variables dependientes a estudiar: *reconocimiento de emociones* ( $F_{7,90} = 6,38; p < 0,001$ ), *teoría de la mente verbal* ( $F_{7,90} = 8,17; p < 0,001$ ) y *teoría de la mente contextual* ( $F_{7,90} = 2,14; p < 0,001$ ); evidenciando que sí existían diferencias entre ellas según etiología y edad ( $p = ,05$ ). En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,610; F_{6,178} = 7,22; p < 0,001; \eta^2 = ,392$ ), así como en la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,413; F_{6,178} = 14,37; p < 0,001; \eta^2 = ,653$ ).

Teniendo en cuenta la significatividad de la MANOVA, a continuación, se estudiaron las pruebas de efectos inter-sujetos. Observamos que sí existía diferencia significativa entre *reconocimiento de emociones* y etiología ( $F_2 = 20,97; p < 0,001$ ), entre *teoría de la mente verbal* y etiología ( $F_2 = 24,07; p < 0,001$ ) y, *teoría de la mente contextual* y etiología ( $F_2 = 22,71; p < 0,001$ ). En la variable edad categorizada, el nivel de significación fue el mismo: entre *reconocimiento de emociones* y edad ( $F_2 = 28,90; p < 0,001$ ), entre *teoría de la mente verbal* y edad ( $F_2 = 12,75; p < 0,001$ ) y, *teoría de la mente contextual* y edad ( $F_2 = 15,78; p < 0,001$ ).

Haciendo hincapié en las puntuaciones medias de los pacientes y sujetos control según etiología, mostramos en la siguiente figura las diferencias entre grupos.

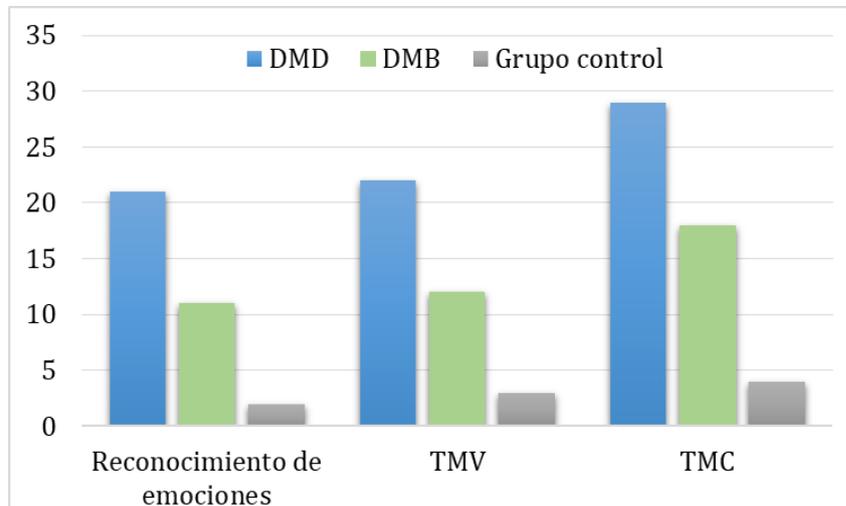


Figura 46. Puntuaciones medias en subpruebas que miden cognición social.

Nota: TMV (teoría de la mente verbal); TMC (teoría de la mente contextual).

Observamos que los pacientes DMD y los pacientes DMB obtienen puntuaciones inferiores a los sujetos control en los tres subtest. En referencia a la edad, en los grupos 0, 1 y 2 las puntuaciones siguen una distribución ascendente.

En las pruebas post hoc de Tukey de comparaciones múltiples para variable edad, se observaron niveles de significación por encima de ( $p < 0,001$ ) en las siguientes variables dependientes: *reconocimiento de emociones*, *teoría de la mente verbal*, para grupos de edades entre 0 y 2 y, grupos 1 y 2, y *contextual*; en la variable *teoría de la mente verbal*, no se encontraron diferencias en entre los grupos de edades 0 y 1 ( $p = 0,246$ ). En la variable independiente etiología, se encontraron diferencias significativas en pacientes DMD, pacientes DMB y no etiología para la variable *reconocimiento de emociones* y teoría de la mente verbal; y se observaron similitudes entre DMD y DMB en la variable reconocimiento de emociones, teoría de la mente verbal y en teoría de la mente contextual para los pacientes DMD y DMB ( $p = 0,588$ ) y DMB y no etiología ( $p = 0,241$ ).

#### 1.1.9. Objetivos generales. Signos conductuales.

Es usual que durante el proceso de maduración aparezcan errores que se

pueden cometer por impulsividad, intrusiones que se den por la falta de atención o perseveraciones por procesos inmaduros. En nuestra investigación quisimos valorar si aparecía dichos errores en pacientes DMD, pacientes DMB en mayor o menor medida que en sujetos control. Para ello, utilizamos los análisis de las pruebas de *errores del Test de las Caras*, los *errores totales del Test de Londres*, los *errores en las subpruebas del Test 5 Dígitos* (lectura, elección, conteo y alternancia), las *perseveraciones en el Test TAVECI* y las *intrusiones en recuerdo libre y con claves del Test TAVECI*, así como los *falsos positivos* del mismo test.

Se realizó el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad condujo a un resultado significativo de ( $p < 0,001$ ) entre las variables dependientes a estudiar: *errores Test de Caras* ( $F_{7, 90} = 2,50$ ;  $p = 0,021$ ), *errores Torres de Londres* ( $F_{7, 90} = 5,62$ ;  $p < 0,001$ ), *errores lectura Test 5D* ( $F_{7, 90} = 9,38$ ;  $p < 0,001$ ); *errores conteo Test 5D* ( $F_{7, 90} = 7,68$ ;  $p < 0,001$ ); *errores elección Test 5D* ( $F_{7, 90} = 9,08$ ;  $p < 0,001$ ); *errores alternancia Test 5D* ( $F_{7, 90} = 4,19$ ;  $p < 0,001$ ); *errores intrusión recuerdo libre TAVECI* ( $F_{7, 90} = 6,53$ ;  $p < 0,001$ ); *errores intrusión recuerdo con claves TAVECI* ( $F_{7, 90} = 5,94$ ;  $p < 0,001$ ); *TAVECI total de falsos positivos* ( $F_{7, 90} = 4,93$ ;  $p < 0,001$ ), evidenciando que sí existían diferencias entre ellas según etiología y edad ( $p = 0,050$ ). No se observaron diferencias significativas en TAVECI perseveraciones ( $F_{7, 90} = 0,89$ ;  $p = 0,512$ ).

En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,456$ ;  $F_{22, 162} = 2,91$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,568$ ), así como en la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,591$ ;  $F_{22, 162} = 2,15$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,452$ ).

Cabe señalar las puntuaciones medias en el *test Torre de Londres total de errores*. En el *total de errores del TOL*, los pacientes DMB obtuvieron medias en el grupo 1 ( $M = 5,69$ ;  $DE = 0,68$ ) y, en el grupo 2 ( $M = 4$ ;  $DE = 1,10$ ). Los DMD obtuvieron medias en el grupo 1 de ( $M = 3,75$ ;  $DE = 6,17$ ) y en el grupo 2 ( $M = 3,47$ ;  $DE = 0,56$ ). En los errores cometidos en el *Test de las Caras*, los DMB obtuvieron medias en el grupo 1 ( $M = 2,23$ ;  $DE = 0,54$ ), en el grupo 2 ( $M = 3$ ;  $DE = 0,87$ ); los DMD obtuvieron medias en el grupo 0 de ( $M = 2,16$ ;  $DE = 0,80$ ), en el grupo 1 ( $M = 2,81$ ;  $DE = 0,49$ ) y en el grupo 2 ( $M = 2,21$ ;  $DE = 0,45$ ); los sujetos

control obtuvieron en el grupo 0 ( $M = 0,75$ ;  $DE = 0,69$ ), en el grupo 1 ( $M = 1,82$ ;  $DE = 0,47$ ) y en el grupo 2 ( $M = 1,85$ ;  $DE = 0,52$ ).

En el *Test 5 dígitos*, los valores más significativos fueron los de la subprueba elección y alternancia. Los *errores en elección* se observaron en pacientes DMB en el grupo 1 ( $M = 2,90$ ;  $DE = 0,48$ ) y en pacientes DMD en el grupo 1 ( $M = 1,82$ ;  $DE = 0,44$ ); en cuanto a los *errores en la subprueba alternancia*, los DMB obtuvieron medias en el grupo 1 de ( $M = 2,39$ ;  $DE = 0,41$ ), las medias de los DMD fueron de ( $M = 1,06$ ;  $DE = 0,37$ ); en comparación a los sujetos control, que no registraron errores.

En el test TAVECI, observamos valores mayores en perseveraciones en sujetos control en el grupo 0 ( $M = 5,62$ ;  $DE = 1,19$ ), en el grupo 1 ( $M = 7,29$ ;  $DE = 0,81$ ) y en el grupo 2 ( $M = 8,64$ ;  $DE = 0,90$ ). Las medias logradas por los pacientes DMB en el grupo 0 ( $M = 3$ ;  $DE = 3,36$ ), en el grupo 1 ( $M = 4,07$ ;  $DE = 0,93$ ) y en el grupo 2 ( $M = 5,40$ ;  $DE = 1,50$ ). Los errores medios cometidos por los DMD, en el grupo 0 fueron ( $M = 5,62$ ;  $DE = 1,19$ ), en el grupo 1 ( $M = 4$ ;  $DE = 0,84$ ) y en el grupo 2 ( $M = 3,57$ ;  $DE = 0,77$ ).

En cuanto a los falsos positivos, analizados en el test TAVECI, los DMD obtuvieron en el grupo 0 ( $M = 5,16$ ;  $DE = 0,90$ ) en el grupo 1 ( $M = 2,50$ ;  $DE = 0,55$ ) y, en el grupo 2 ( $M = 2,10$ ;  $DE = 0,50$ ). Los pacientes DMB obtuvieron medias por debajo de 1. Mientras que los valores de los sujetos control no fueron significativos.

#### 1.1.10. Objetivos generales. Velocidad de procesamiento.

El tiempo utilizado en las tareas nos sirvió para medir las diferencias de los grupos de pacientes y el grupo control y nos orientó en el tiempo cognitivo que utilizaban en la consecución de las tareas. Para ello, analizamos el tiempo utilizado en el *test Figura de Rey* (copia, memoria inmediata y diferida), el *test Torre de Londres* (tiempo de inicio, tiempo total y tiempo total de errores) y en el *test 5 dígitos* (lectura, conteo, elección y alternancia).

Se realizó el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó a un resultado significativo entre las variables dependientes a estudiar: *tiempo de*

---

*copia Figura de Rey ( $F_{7,90} = 6,64; p < 0,001$ ), tiempo memoria inmediata Figura de Rey ( $F_{7,90} = 5,66; p < 0,001$ ), tiempo memoria diferida Figura de Rey ( $F_{7,90} = 5,05; p < 0,001$ ); tiempo total de inicio Torres de Londres ( $F_{7,90} = 5,33; p < 0,001$ ); tiempo total de ejecución Torres de Londres ( $F_{7,90} = 7,64; p < 0,001$ ); tiempo total de errores test Torres Londres ( $F_{7,90} = 2,46; p = ,024$ ); tiempo Test 5 Dígitos lectura ( $F_{7,90} = 9,49; p < 0,001$ ); tiempo Test 5 Dígitos conteo ( $F_{7,90} = 6,68; p < 0,001$ ); tiempo Test 5 Dígitos elección ( $F_{7,90} = 9,29; p < 0,001$ ), tiempo Test 5 Dígitos alternancia ( $F_{7,90} = 10,88; p < 0,001$ ) evidenciando que sí existían diferencias entre ellas según etiología y edad ( $p = 0,050$ ).*

En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,369; F_{22,162} = 3,67; p < 0,001; \eta^2 = ,666$ ), así como en la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,281; F_{22,162} = 5,26; p < 0,001; \eta^2 = ,834$ ).

Observamos que los pacientes DMD utilizaban el mismo tiempo en la copia que los sujetos control, y disminuía el tiempo utilizado en el recobro de información a corto y largo plazo. Se vieron resultados distintos en los pacientes DMB, en copia utilizaban menos tiempo, así como en memoria inmediata y diferida.

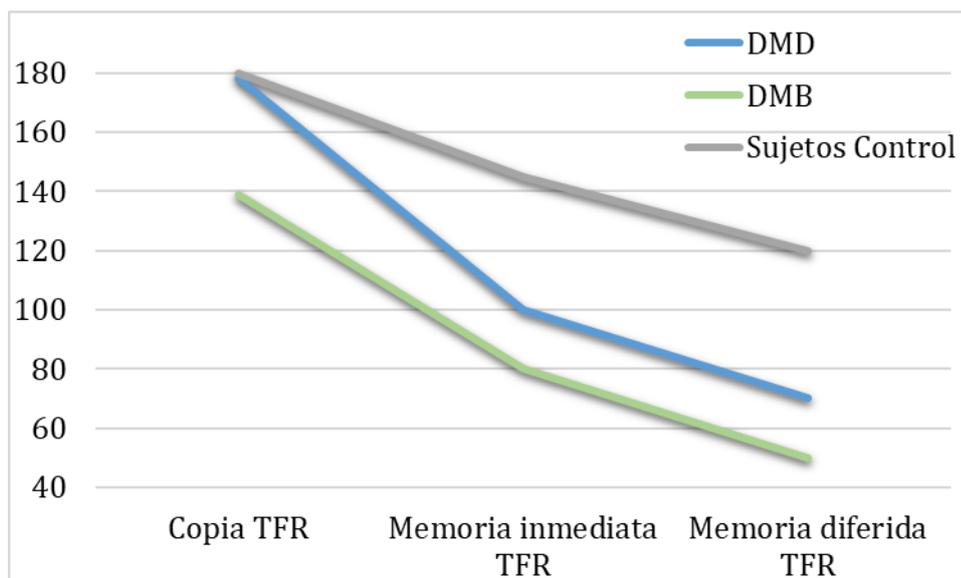


Figura 47. Puntuaciones medias del tiempo en el Test Figura de Rey.

En cuanto a la edad, los grupos 0 y 1 necesitaron más tiempo de ejecución que el grupo 2. Se presentan los resultados en la tabla 36.

Tabla 36. Puntuaciones medias según edad categorizada.

Variable dependiente	EDAD_CAT	Media	Desv.
CFRT	3-6	76,14	33,18
	7-11	228,83	13,00
	12-16	192,99	16,63
MIFRT	3-6	64,57	23,77
	7-11	148,03	9,32
	12-16	126,18	11,90
MDFRT	3-6	53,96	19,05
	7-11	107,30	7,46
	12-16	91,17	9,55

En el *Test 5 dígitos*, en las cuatro subpruebas, los pacientes DMD obtuvieron puntuaciones medias mayores que los sujetos control. Los pacientes DMB lograron mayores medias que los sujetos control, especialmente en la subprueba de *elección*. En la siguiente figura se describe gráficamente las diferencias de puntuaciones en las cuatro subpruebas.

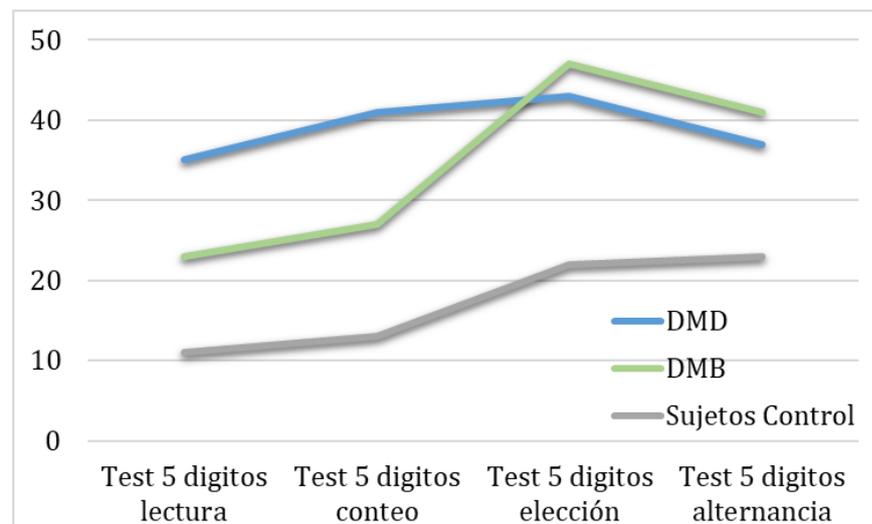


Figura 48. Puntuaciones medias del tiempo en el Test 5 Dígitos.

Las puntuaciones según edad categorizada de los grupos 1 y 2, en las subpruebas del Test 5 Dígitos se presentan en la tabla 37.

Tabla 37. Puntuaciones medias del Test 5 Dígitos según edad categorizada.

Variable dependiente	EDAD_CAT	Media	Desv.
T 5D lectura	7-11	38,63	2,92
	12-16	25,98	3,74
T 5D conteo	7-11	46,08	3,73
	12-16	32,34	4,78
T 5 D elección	7-11	60,99	4,31
	12-16	45,75	5,51
T 5 D alternancia	7-11	54,85	5,02
	12-16	43,60	6,42

El tiempo utilizado en el Test Torre de Londres, test con el que

pretendíamos medir procesos ejecutivos, fue mayor en los pacientes DMB que en los sujetos control. Los sujetos control obtuvieron medias inferiores que los pacientes en el *tiempo total de inicio* ( $M = 47,63$ ;  $DE = 3,16$ ), y en el *tiempo total de ejecución* ( $M = 82,60$ ;  $DE = 20,12$ ); no obstante, se observó que aumentó el *tiempo total* ( $M = 130,35$ ;  $DE = 21,24$ ). Las puntuaciones medias de los pacientes DMD fueron en el *tiempo total de inicio* ( $M = 10,68$ ;  $DE = 7,08$ ), en el *tiempo total de ejecución* ( $M = 110,73$ ;  $DE = 21,15$ ) en el *tiempo total de errores* ( $M = 3,21$ ;  $DE = 1,08$ ), y en el *tiempo total* ( $M = 121,35$ ;  $DE = 21,24$ ). En los pacientes DMB las puntuaciones fueron en *tiempo total de inicio* ( $M = 11,69$ ;  $DE = 7,08$ ), en el *tiempo total de ejecución* ( $M = 172,27$ ;  $DE = 45,02$ ) en el *tiempo total de errores* ( $M = 2,65$ ;  $DE = 2,30$ ), y en el *tiempo total* ( $M = 183,96$ ;  $DE = 45,26$ ).

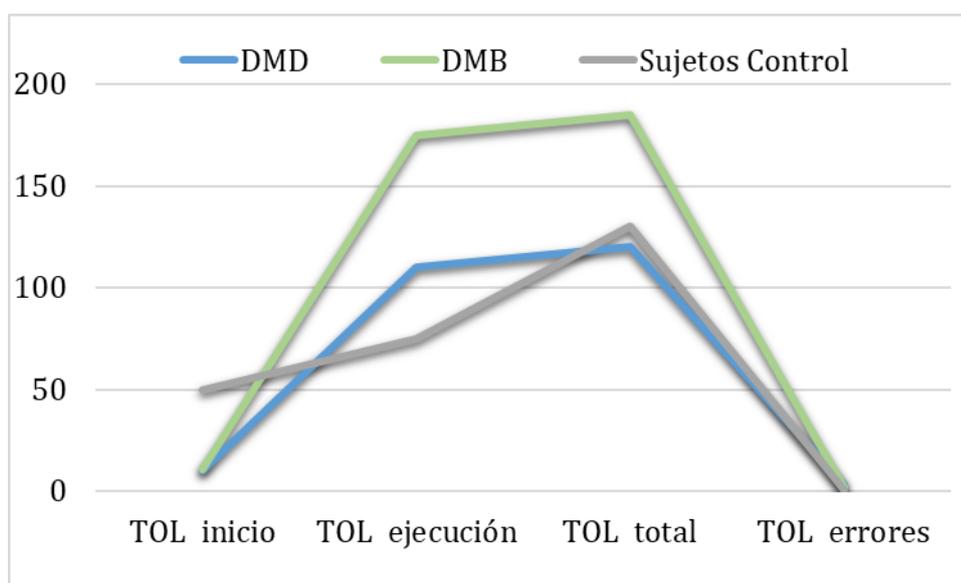


Figura 49. Puntuaciones medias del tiempo en el Test 5 Dígitos.

En el siguiente párrafo describimos el tiempo utilizado según la edad categorizada. Se muestran las puntuaciones medias de los grupos 1 y 2 para el Test de Londres (tabla 38).

Tabla 38. Puntuaciones medias Test de Londres según edad categorizada.

Variable dependiente	EDAD_CAT	Media	Desv.
Tiempo total inicio	7-11	28,53	2,79
	12-16	41,47	3,56
Tiempo ejecución	7-11	199,83	17,73
	12-16	165,76	22,68
Tiempo total	7-11	228,37	17,82
	12-16	207,169	22,78
Tiempo total errores	7-11	2,19	,90
	12-16	3,68	1,16

1.1.11. Estudio de pacientes de 3-4 años y 11 meses mediante Bayley-II.

Para concluir, describimos de forma más detallada a los pacientes de menor edad de la muestra. La muestra total era de 7 pacientes DMD/DMB y sujetos control. Se estableció un grupo de pacientes de entre 3 a 4 años y 11 meses, con el propósito de aumentar la muestra y seguir con la investigación, ya que en los primeros años de vida aparece patología cognitiva. El número de pacientes por grupo fue de Becker = 1, Duchenne = 2 y No Etiología= 4.

Los sujetos control alcanzaron cifras medias más altas que los pacientes DMD y que los pacientes DMB, aunque en la subprueba de motricidad gruesa, los sujetos control obtuvieron ( $M = 51$ ;  $DE = 14,78$ ) los DMB ( $M = 64$ ;  $DE = 29,56$ ), y los DMD ( $M = 50$ ;  $DE = 20,90$ ).

En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,001$ ;  $F_{3,1} = 8,89$ ;  $p = 0,270$ ;  $\eta^2 = 1,86$ ), así como en la variable edad ( $\Lambda = ,001$ ;  $F_{3,1} = 470,44$ ;  $p = 0,340$ ;  $\eta^2 = ,999$ ). En relación a las diferencias entre los pacientes en las subpruebas, aunque la muestra es reducida, si comparamos las medias de las puntuaciones obtenidas en las subpruebas motoras de la batería con las demás subpruebas, podríamos concluir que al menos en esta muestra de pacientes, la patología cognitiva y de lenguaje se ve más mermada que la patología motora.

En los datos de la tabla 39, mostramos las puntuaciones medias de los pacientes de menor edad en la batería BAYLEY- II.

Tabla 39. Medias estimadas pacientes de 3 a 4 años y 11 meses, prueba BAYLEY-II.

Variable dependiente	Patología	Media	Desv. Error
BAYLEY C	BECKER	61	36,11
	DUCHENNE	58	25,53
	GRUPO CONTROL	62	18,05
BAYLEY CR	BECKER	24	19,33
	DUCHENNE	15	13,67
	GRUPO CONTROL	33	9,665
BAYLEY CE	BECKER	16	20,24
	DUCHENNE	15	14,31
	GRUPO CONTROL	35	10,12
BAYLEY MF	BECKER	39	25,18
	DUCHENNE	27	17,81
	GRUPO CONTROL	43	12,59
BAYLEY MG	BECKER	64	29,56
	DUCHENNE	50	20,90
	GRUPO CONTROL	51	14,78

## **2. Objetivos específicos. Valoración de pacientes categorizados por exones. Expresión de la proteína nivel cerebral.**

Como hemos descrito en los dos primeros capítulos, los pacientes DMD y los pacientes DMB tienen unas características genéticas. Según el equipo de Daoud (2009), las manifestaciones neurobiológicas en la DMD se deberían en parte a la pérdida de distrofina de longitud completa (dp427) e isoformas de distrofina truncada (dp260, dp140 y dp71) en el cerebro. Estas isoformas derivan de promotores alternativos específicos del cerebro que utilizan exones específicos como el dominio N-terminal y son los siguientes: exón 1 para dp427, exón 30 para dp260, exón 45 para dp140 y exón 63 para dp71. En el siguiente apartado utilizamos la prueba Test de Raven para comparar 3 según carga genética. Debido a que faltan datos del exón o exones afectados de uno de los pacientes, aunque se sabía que tenía una mutación codón stop y un diagnóstico de DMD, no pudimos analizar los datos y clasificar en una de las muestras en este apartado. Por tanto, la  $N = 59$ .

### **2.1. DMD/DMB con deleciones o mutaciones comprendidas entre el exón 1 al 30 (del exón 1 al 30), isoformas de proteína truncada dp 260 ( $N_{\text{pacientes}} = 20$ ; $N_{\text{control}} = 17$ ).**

Realizamos el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó a un resultado significativo entre la variable dependiente a estudiar: *Test Raven* ( $F_{5, 30} = 2,03$ ;  $p = 0,004$ ), evidenciando que sí existían diferencias según etiología y edad.

En los contrastes univariados de la ANOVA, se observó que la edad categorizada ( $F_{2, 30} = 4,49$ ;  $p = 0,020$ ), así como en la variable etiología ( $F_{2, 30} = 4,06$ ;  $p = ,027$ ), presentaban significación mayor del 95%. En las pruebas de efecto inter-sujetos, se mostró un efecto principal significativo en la variable edad categorizada ( $F_{2, 30} = 4,09$ ;  $p = 0,027$ ), así como en la variable etiología ( $F_{2, 30} = 4,13$ ;  $p = 0,026$ ).

Las puntuaciones medias de los pacientes DMB fueron ( $M = 23,50$ ;  $DE = 4,32$ ), las puntuaciones medias de los DMD fueron ( $M = 22,01$ ;  $DE = 1,78$ ), siendo más altas las de los sujetos control ( $M = 30,20$ ;  $DE = 2,28$ ). Las medias estimadas

aumentaron según la edad. En el intervalo de edad de 3 a 6 años, los pacientes DMD ( $M = 18$ ;  $DE = 4,32$ ) obtuvieron medias inferiores a los sujetos control ( $M = 26$ ;  $DE = 6,1$ ). En el intervalo de edad de 7 a 11 años, los pacientes DMB obtuvieron ( $M = 23,50$ ;  $DE = 4,32$ ), los DMD ( $M = 20,33$ ;  $DE = 2,49$ ), aunque los valores más altos fueron los de los sujetos control ( $M = 30,87$ ;  $DE = 2,16$ ). En el grupo 2, intervalo de 12 a 16 años, valoramos los pacientes DMD ( $M = 27,70$ ;  $DE = 1,93$ ) con valores inferiores a los sujetos control ( $M = 33,75$ ;  $DE = 2,16$ ).

Mostramos en la figura 48 las puntuaciones medias en el Test Raven en los grupos clasificados por etiología y sujetos control. Describimos la muestra DMB ( $N = 2$ ), la muestra DMD ( $N = 18$ ) y, la muestra de sujetos control ( $N = 17$ ).

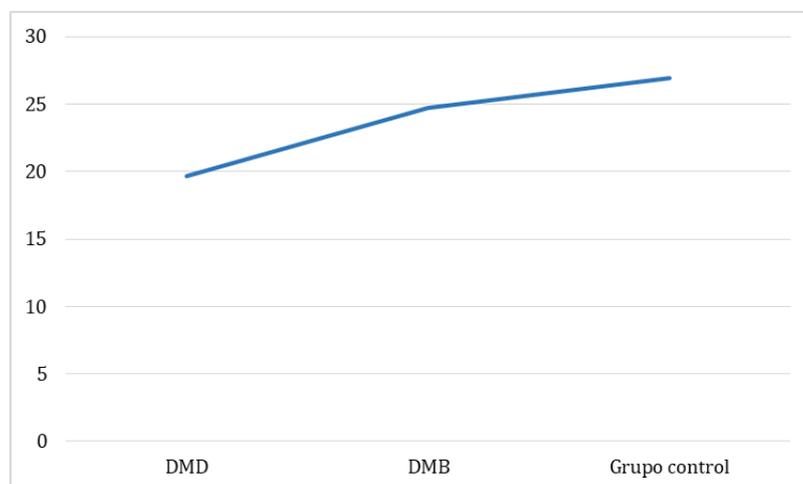


Figura 50. Puntuaciones medias del CI de pacientes corriente debajo del exón 30.

Las pruebas pos hoc de Tukey, en la variable independiente etiología, dieron significación de ( $p < 0,001$ ) entre los pacientes DMD y los sujetos control. En cuanto a los grupos de edad, se dio significación de ( $p < 0,001$ ) entre el grupo 0 y 2, aunque no en la comparación entre el grupo 0 y 1 ( $p = 0,361$ ), así como no hubo significación en el 1 y 2 ( $p = 0,110$ ).

## **2.2. DMD/DMB con deleciones o mutaciones comprendidas entre el exón 31 al 45 (del exón 31 al 45), isoformas de proteína truncada dp 260 (Npacientes = 27; Ncontrol = 25).**

Utilizamos el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó a un resultado significativo entre la variable dependiente a estudiar: *Test Raven* ( $F_{7, 43} = 4,64$ ;  $p < 0,001$ ), evidenciando que sí existían diferencias según la etiología y la edad.

En los contrastes univariados de la ANOVA, se observó que la edad categorizada ( $F_{2, 43} = 13,21; p < 0,001$ ), así como en la variable etiología ( $F_{2, 43} = 23,79; p < 0,001$ ), evidenciándose las diferencias. En las pruebas de efecto inter-sujetos, se mostró un efecto principal significativo en la variable edad categorizada ( $F_{2, 43} = 11,56; p < 0,001$ ), así como en la variable etiología ( $F_{2, 43} = 19,66; p < 0,001$ ).

Las puntuaciones medias de los pacientes DMB fueron ( $M = 19,83; DE = 1,66$ ), las puntuaciones medias de los DMD fueron ( $M = 20,77; DE = 1,19$ ), siendo las puntuaciones más altas las de los sujetos control ( $M = 28,40; DE = 0,87$ ). Las medias estimadas aumentaron según la edad. En el intervalo de edad de 3 a 6 años, ( $M = 18; DE = 1,72$ ), en el grupo 1 ( $M = 23,90; DE = 0,81$ ) y, el grupo 2 ( $M = 27,11; DE = 0,91$ ). En la siguiente tabla se especifican las puntuaciones medias de CI según edad categorizada y etiología.

Tabla 40. Medias estimadas del CI de pacientes entre exón 31 y 45.

Sujetos	EDAD_CAT	MEDIA	DESV.
DMB	3-6	11	3,91
	7-11	22,71	1,48
	12-16	25,80	1,75
DMD	3-6	22	2,76
	7-11	19	1,59
	12-16	21,33	1,59
GRUPO CONTROL	3-6	21	1,95
	7-11	30	1,13
	12-16	34,22	1,31

Mostramos en la figura 51 las puntuaciones medias en el Test Raven en los grupos clasificados por etiología y sujetos control. Describimos la muestra DMB ( $N = 13$ ), la muestra DMD ( $N = 14$ ) y, la muestra de sujetos control ( $N = 25$ ).

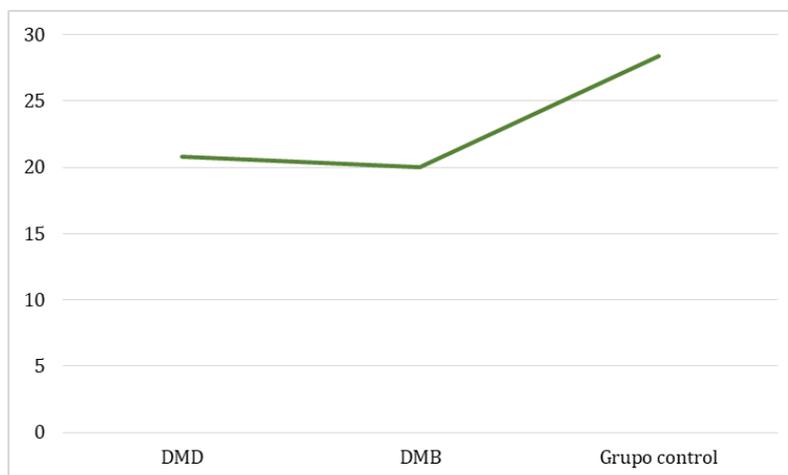


Figura 51. Puntuaciones medias del CI de pacientes corriente abajo del exón 45.

Las pruebas pos hoc de Tukey, en la variable independiente etiología, dieron significación de ( $p < 0,001$ ) entre los pacientes DMD y los sujetos control y, DMB en comparación con el grupo control. En cuanto a los grupos de edad, se dio significación de ( $p < 0,001$ ) entre el grupo 0 y 1, y el grupo 0 y 2, así como también entre el grupo 1 y 2.

### **2.3. DMD/DMB con deleciones o mutaciones comprendidas entre el exón 46 al 63 (del exón 46 al 63), isoformas de proteína truncada dp 71 (Npacientes = 12; Ncontrol = 12).**

Realizamos el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó a un resultado significativo entre la variable dependiente a estudiar: *Test Raven* ( $F_{6, 17} = 3,35$ ;  $p = 0,023$ ), evidenciando que sí existían diferencias entre grupos.

En los contrastes univariados de la ANOVA, se observó que la edad categorizada ( $F_{2, 17} = 15,88$ ;  $p < 0,001$ ), así como en la variable etiología ( $F_{2, 17} = 4,77$ ;  $p = 0,023$ ), presentaban significación y, por tanto, diferencias. En las pruebas de efecto inter-sujetos, se mostró un efecto principal significativo en la variable edad categorizada ( $F_{2, 17} = 16,11$ ;  $p < 0,001$ ), así como en la variable etiología ( $F_{2, 17} = 5,18$ ;  $p = 0,017$ ).

Las puntuaciones medias de los pacientes DMB fueron ( $M = 24,75$ ;  $DE = 2,42$ ), las puntuaciones medias de los DMD fueron ( $M = 19,66$ ;  $DE = 1,74$ ), siendo las puntuaciones más altas las de los sujetos control ( $M = 26,92$ ;  $DE = 1,60$ ). Las medias estimadas aumentaron según la edad. En el intervalo de edad de 3 a 6 años, ( $M = 13$ ;  $DE = 2,42$ ), en el grupo 1 ( $M = 26,06$ ;  $DE = 1,38$ ) y, el grupo 2 ( $M = 30,16$ ;  $DE = 1,98$ ). En la siguiente tabla se especifican las puntuaciones medias de CI según edad categorizada y etiología.

Las pruebas pos hoc de Tukey, en la variable independiente etiología, dieron significación de ( $p < 0,001$ ) entre los pacientes DMD y los sujetos control. En cuanto a los grupos de edad, se dio significación de ( $p < 0,001$ ) entre el grupo 0 y 1, y el grupo 0 y 2, aunque no en la comparación entre el grupo 1 y 2 ( $p = 0,512$ ).

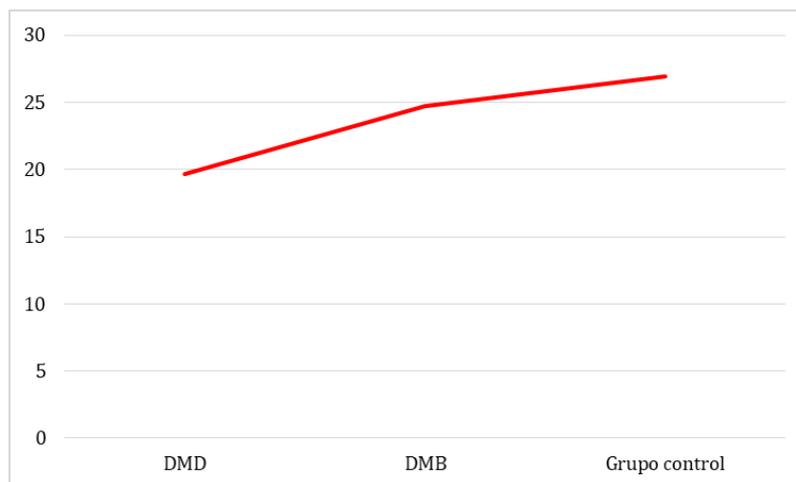


Figura 52. Puntuaciones medias del CI de pacientes corriente abajo del exón 45.

### **3. Objetivos específicos. Antecedentes familiares.**

En este estudio, pretendíamos investigar si padecer la patología de origen familiar podría tener relación con el grado de afectación cognitiva. En nuestra muestra de 60 pacientes había 18 pacientes con afectación de origen familiar, en los que las madres eran portadoras y 42 pacientes fueron diagnosticados *de novo*.

Utilizamos el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó a un resultado significativo entre la variable dependiente a estudiar: *Test Raven* ( $F_{3,56} = 3,96; p = 0,012$ ), evidenciando que sí existían diferencias entre grupos.

En los contrastes univariados de la ANOVA, no se observaron diferencias en las puntuaciones en el *Test Raven* en la variable antecedentes familiares ( $F_{1,56} = ,273; p = 0,604$ ), así como en la variable etiología ( $F_{1,56} = ,178; p = 0,675$ ).

Las puntuaciones medias de los pacientes con la condición de padecer la enfermedad de origen familiar ( $M = 22,08; DE = 1,76$ ), con madres portadoras, fue inferior a los pacientes con diagnóstico *de novo* ( $M = 23,19; DE = 1,17$ ). Las puntuaciones medias según etiología fueron para DMD ( $M = 22,19; DE = 1,21$ ) y para DMB ( $M = 23,08; DE = 1,73$ ).

Al realizar la prueba post hoc, no observamos diferencias entre padecer la enfermedad de origen familiar o *de novo*, con niveles de significación de ( $p > ,05$ ).

En referencia a la etiología, exponemos en la siguiente figura las

puntuaciones medias de CI de los pacientes *de novo* DMD y DMB, así como los pacientes DMD y DMB con origen familiar.

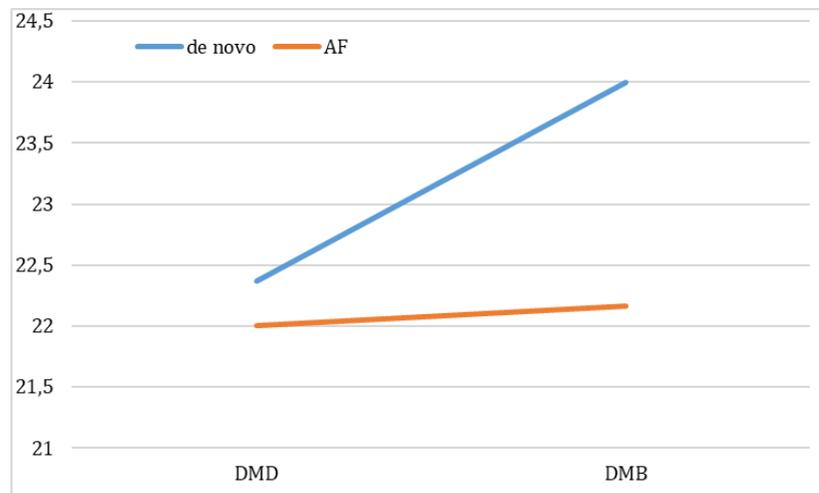


Figura 53. Puntuaciones medias de CI según antecedentes familiares y diagnóstico *de novo*.

#### 4. Objetivos específicos. Tipo de mutación.

En este apartado, distribuimos la muestra según el tipo de mutación que padecían los pacientes, específicamente por delección ( $N = 39$ ), mutación ( $N = 15$ ) y, duplicación ( $N = 6$ ).

Utilizamos el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó al siguiente resultado entre la variable dependiente a estudiar: *Test Raven* ( $F_{3, 55} = 2,08$ ;  $p = 0,113$ ), y las variables independientes, evidenciando que la varianza de error de la variable independiente es igual entre grupos.

En los contrastes univariados de la ANOVA, no se observaron diferencias en las puntuaciones en el *Test Raven* en la variable tipo de mutación ( $F_{1, 55} = ,193$ ;  $p = 0,825$ ), así como en la variable etiología ( $F_{1, 55} = 1,01$ ;  $p = 0,319$ ).

En las pruebas de efectos inter-sujetos, no se observaron diferencias en las puntuaciones en el *Test Raven* en la variable tipo de mutación ( $F_{1, 55} = 0,868$ ;  $p = 0,426$ ), así como en la variable etiología ( $F_{1, 55} = 1,47$ ;  $p = 0,230$ ). Al realizar la prueba post hoc, no observamos diferencias entre los tipos de mutaciones, con

niveles de significación de ( $p > ,05$ ).

En la siguiente figura se observan las puntuaciones medias en el CI de los pacientes según el tipo de mutación.

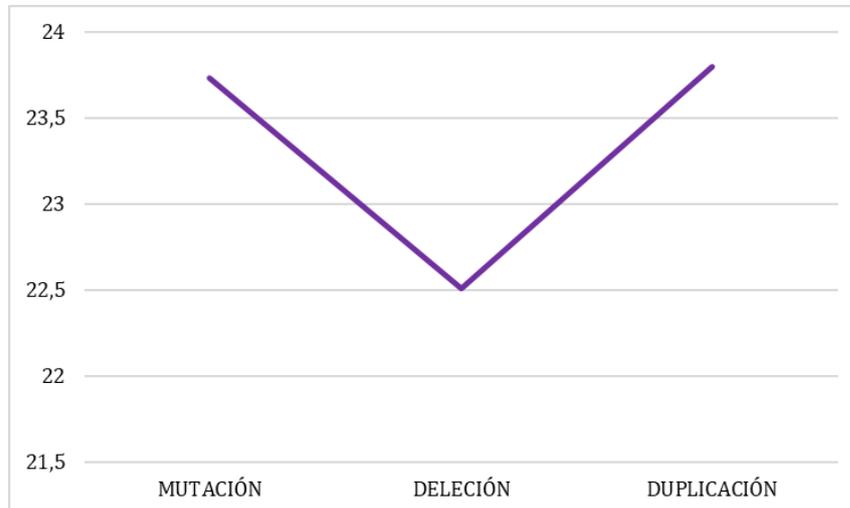


Figura 54. Puntuaciones medias de CI según tipo de mutación.

## **5. Objetivos específicos. Funcionalidad motora y CI.**

En esta patología la afectación motora puede generar problemas conductuales y emocionales. A lo largo de éstos párrafos compararemos los pacientes con pérdida de deambulación ( $N = 11$ ) con los pacientes que siguen deambulando ( $N = 49$ ), así como a los sujetos control ( $N = 39$ ).

Utilizamos el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó al siguiente resultado entre la variable dependiente a estudiar: Test Raven ( $F_{3, 95} = 4,87$ ;  $p = 0,003$ ), y las variables independientes, evidenciando que existían diferencias entre grupos.

En los contrastes univariados de la ANOVA, se observaron diferencias en las puntuaciones en el *Test Raven* en la variable deambulación ( $F_{3, 95} = 15,73$ ;  $p < 0,001$ ), así como en la variable etiología ( $F_{3, 95} = 15,49$ ;  $p < 0,001$ ).

En las pruebas de efectos inter-sujetos, no se observaron diferencias en las puntuaciones en el *Test Raven* en la variable deambulación ( $F_{3, 95} = 0,047$ ;  $p =$

0,829), así como en la variable etiología ( $F_{3, 95} = 2,93$ ;  $p = 0,590$ ).

Al realizar la prueba post hoc, observamos significación del ( $p < 0,001$ ) entre sujetos control y pacientes que deambulan, así como también para sujetos control y pacientes que han perdido la deambulaci3n. No observamos diferencias entre pacientes que deambulan y paciente que no deambulan con niveles de significaci3n de ( $p = 0,910$ ).

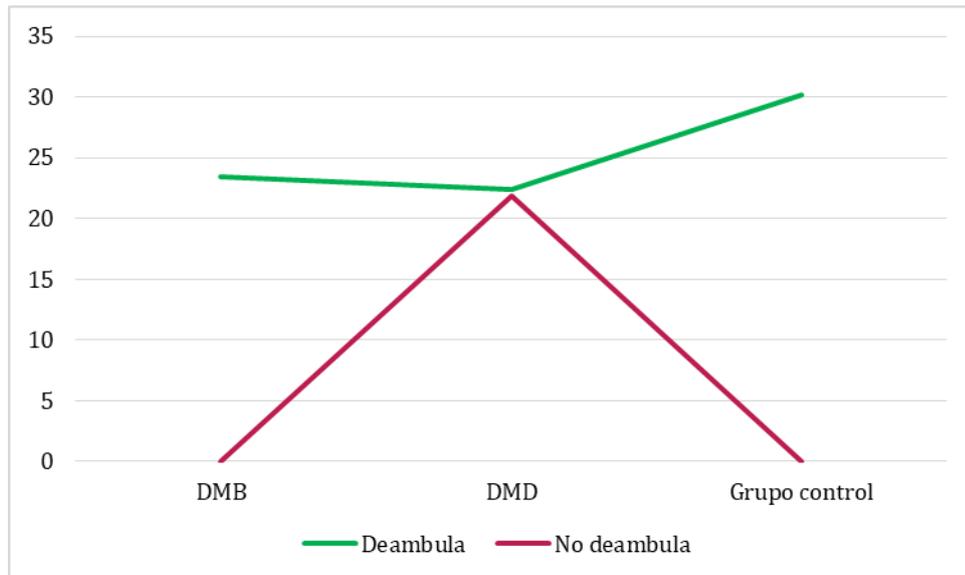


Figura 55. Puntuaciones medias de CI según funcionalidad motora.

## 6. Objetivos específicos. Conducta y emoción.

En los siguientes párrafos describimos la percepción de los padres mediante el test Achenback y la escala Chexi. Con éstas pruebas pretendíamos valorar las emociones y conductas de los pacientes, así como la consciencia de la enfermedad. En los contrastes multivariados de la MANOVA, se mostró un efecto principal significativo en la variable etiología ( $\Lambda = ,372$ ;  $F_{13, 77} = 3,27$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,706$ ), así como en la variable edad categorizada ( $\Lambda = ,456$ ;  $F_{13, 77} = 2,71$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = ,622$ ).

Se realizó el Test de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales en todos los grupos. La prueba de homoscedasticidad nos llevó a un resultado significativo entre las variables dependientes a estudiar: *introversi3n*

( $F_{7,89} = 4,82$ ;  $p < 0,001$ ), somatización ( $F_{7,89} = 4,05$ ;  $p < 0,001$ ), ansiedad/depresión ( $F_{7,89} = 7,70$ ;  $p < 0,001$ ); problemas somáticos ( $F_{7,89} = 11,27$ ;  $p < 0,001$ ), problemas de pensamiento ( $F_{7,89} = 12,06$ ;  $p < 0,001$ ), problemas atencionales ( $F_{7,89} = 8,07$ ;  $p = 0,024$ ), conducta antisocial ( $F_{7,89} = 15,40$ ;  $p < 0,001$ ), agresividad ( $F_{7,89} = 7,04$ ;  $p < 0,001$ ), memoria de trabajo ( $F_{7,89} = 8,46$ ;  $p < 0,001$ ), planificación ( $F_{7,89} = 7,45$ ;  $p < 0,001$ ), regulación ( $F_{7,89} = 7,58$ ;  $p < 0,001$ ) y, impulsividad ( $F_{7,89} = 5,30$ ;  $p < 0,001$ ) evidenciando que sí existían diferencias entre ellas según etiología y edad ( $p = 0,050$ ).

En referencia a la edad categorizada, observamos medias similares en los grupos 1 y 2, aunque las puntuaciones medias fueron más altas en el grupo 0 en *problemas atencionales* ( $M = 6,26$ ;  $DE = 1,17$ ); en el grupo 1 en *problemas de conducta antisocial* ( $M = 1,35$ ;  $DE = 0,18$ ), y en el grupo 2 en *introversión* ( $M = 3,43$ ;  $DE = 0,44$ ), *somatización* ( $M = 2,39$ ;  $DE = 0,43$ ), *problemas somáticos* ( $M = 1,97$ ;  $DE = 0,37$ ), *problemas de pensamiento* ( $M = 1,19$ ;  $DE = 0,23$ ) y, *agresividad* ( $M = 8,17$ ;  $DE = 0,84$ ).

En cuanto a la escala Chexi, el grupo dos obtuvo mayores medias que el grupo 1 y 0 en *memoria de trabajo* ( $M = 6,96$ ;  $DE = 1,01$ ), *planificación* ( $M = 4,04$ ;  $DE = 0,50$ ) y, *regulación* ( $M = 5,55$ ;  $DE = 0,58$ ). El grupo 1, obtuvo medias superiores en *impulsividad* ( $M = 5,82$ ;  $DE = 0,58$ ).

En la figura 53 describimos las puntuaciones medias en el Test Achenback.

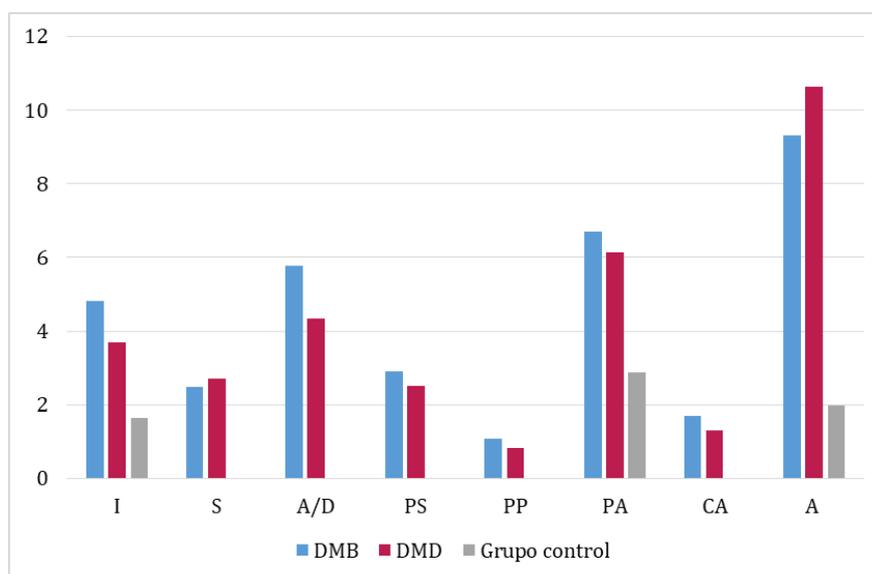


Figura 56. Puntuaciones medias en el Test Achenback.

Las puntuaciones medias en la escala Chexi según etiología se describen en la figura 57.

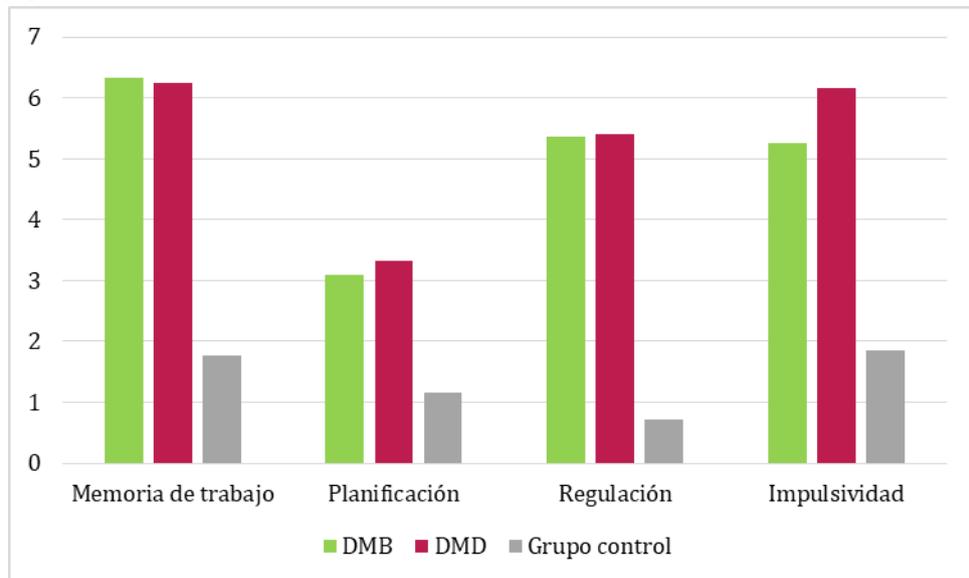


Figura 57. Puntuaciones medias en la escala Chexi.



# **Capítulo 6.**

## **Discusión**



Los pacientes constituyen el cuerpo mismo de éste capítulo, en el que tratamos que quede reflejada la teoría que subyace, resultado de décadas de investigación.

El relato de los estudios cognitivos en pacientes DMD/DMB consultados, se entrelaza con el de los pacientes de la muestra que presentamos, permitiendo al lector tener una perspectiva diacrónica sobre cuando empezaron las primeras investigaciones y la evolución hasta llegar a las concepciones actuales y, a éste estudio.

Como ha podido vislumbrar el lector, en cada capítulo teórico se articulaba una serie de apartados, cuya estructura seguimos en estos párrafos. A medida que desarrollamos el relato, intercalamos figuras que clarifican contenidos relacionados con los capítulos teóricos, estudios de neurociencia basados en evidencia sobre la configuración anatómica de las redes cerebrales y topología según técnicas de resonancia magnética funcional e imágenes de las pruebas realizadas por los pacientes. En este apartado integramos la práctica clínica y la investigación neuropsicológica.

## **1. Introducción.**

En la valoración de pacientes en edad pediátrica no podemos ignorar conceptos claves como: el crecimiento diferencial del cerebro, la mielinización, la plasticidad, los periodos críticos y el entorno. En las investigaciones de Jacobson (1969), sobre la maduración en la ontogénesis del SN, ya acuñaba que: “en el proceso madurativo en las primeras edades, algunas neuronas se hallarían intensamente específicas y todas sus conexiones estarían por completo determinadas, pero habría otras incompleta o parcialmente especificadas con conexiones relativamente indeterminadas. Es evidente la invarianza y estabilidad de las sinapsis ampliamente determinadas, así como las propiedades plásticas adaptativas en los tiempos de sinapsis que no se hallan íntegramente determinadas”. Basándonos en los conceptos anteriormente citados y estudios consultados sobre la cognición durante el neurodesarrollo, describimos los procesos disfuncionales en los pacientes DMD/DMB.

### **1.1. Objetivo general. Estudio cognitivo por procesos y funciones.**

La estimación del CI en los pacientes DMD/DMB, ha sido estudiada desde los inicios de la investigación cognitiva por su fácil comprensión. En los estudios de Cohen et al. (1968), Billard et al. (1998) y Hinton et al. (2000), ya se registraban puntuaciones medias por debajo de los sujetos control. En nuestra investigación utilizamos un test de razonamiento simple, que aumentaba la complejidad a medida que pasábamos los ítems. Nuestros resultados confirmaron que el 12,20% (5/41) de los pacientes DMD obtuvieron valores inferiores a la media, padeciendo una disfunción cognitiva más severa. El 87,80% de pacientes DMD obtuvieron puntuaciones por encima de la media observando dificultades para focalizar y mantener la atención, en la comprensión de la tarea, así como mayor tiempo que los sujetos control, en la consecución de ésta. En los pacientes DMB, el 15,79 % (3 /19) obtuvieron valores inferiores a la media. En el 84,21% de los pacientes DMB se registró menor tiempo que en los sujetos control, aunque observamos mayor impulsividad. La edad era un factor importante a estudiar y, aunque este estudio es transversal, en la muestra se observa que,

posiblemente debido a los conceptos clave descritos anteriormente, en mayor medida por la mielinización, los pacientes con mejores resultados fueron los agrupados en el intervalo de 12 a 16 años.

Los resultados obtenidos en esta investigación reafirman las conclusiones de Battini et al. (2018), confirmando que algunos procesos cognitivos a menudo pueden ser disfuncionales en niños DMD/DMB sin discapacidad intelectual.

#### *1.1.1. Objetivo general. Estudio de procesamiento sensorial.*

Como describen Ibañez et al. (2020), la sensación es la interpretación que llega a los sentidos, a esos canales básicos por los que los estímulos que proceden del exterior y de los diferentes órganos, llegan al cerebro permitiendo que éste se oriente en el medio y nos mueva en función de nuestras necesidades. Estudiamos las vías de entrada sensoriales de los pacientes DMD/DMB mediante el rendimiento en las pruebas de signos neurológicos blandos y agudeza sensorial, actividades cuya mala ejecución nos orientarían a inmadurez del desarrollo o una disfunción.

En la prueba de signos neurológicos blandos, al medir las vías de entrada de modalidad auditiva, modalidad visual y modalidad táctil, observamos que los pacientes DMD padecían dificultades en mayor medida que los sujetos control para seguir visualmente un objeto. En la actualidad sabemos que la corriente dorsal descrita por Kandel (2013), con ubicación occipito-parietal, permite la orientación y el seguimiento con la mirada, este proceso sería disfuncional en los pacientes DMD de la muestra. En cuanto a la extinción de estímulos táctiles y auditivos, los pacientes DMD refirieron mayores dificultades. En referencia a los movimientos alternantes de pronación y supinación con las dos manos, según Matute et al. (2007) adquiridos entre los 5 y 6 años de edad, en los DMD se observaron movimientos asociados a otras partes del cuerpo, asimetrías y movimientos lentos, éstos últimos secundarios a la afectación motora primaria. En los movimientos de oposición digital, se observaron asimetrías en velocidad y presión en los pacientes DMD, como consecuencia de una incapacidad para organizar el movimiento rítmico de oposición de los dedos. La velocidad

enlentecida podría deberse a la patología motora primaria. Los pacientes DMB obtenían cifras similares a las de los sujetos control.

Abordando las gnosias digitales, la percepción táctil en ambas manos, fue inferior en pacientes DMD. La maduración de estas gnosias, media para que se den de forma eficiente la orientación derecha-izquierda, que describiremos posteriormente. A mayor edad de los pacientes, mayores puntuaciones medias en percepción táctil y menores puntuaciones en signos neurológicos (seguimiento con la mirada, pruebas de alternancia, etc.), que nos orienta a interpretar una posible disfunción sensorial en los primeros años de vida.

#### *1.1.2. Objetivo general. Estudio del procesamiento del sistema atencional.*

La función atencional es esencial para el buen funcionamiento cognitivo, las bases anatómicas de la atención son redes de acciones ampliamente distribuidas, según Kandel (2000), a nivel subcortical y cortical.

En la literatura podemos encontrar variedad de artículos en los que se describe que los pacientes DMD/DMB padecen Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad (TDAH). Autores como Cyrulnick et al. (2008) y Cotton et al. (2009) confirmaron hallazgos de maduración más lenta de los sistemas neuronales que controlan la atención voluntaria y, De Moura et al. (2009) y Pane et al. (2012) resaltaron la frecuencia de padecer TDAH en este tipo de pacientes.

Como describe Kosslyn (2008), la atención es un sistema complejo de subprocesos específicos, a través del cual dirigimos la orientación. Iniciamos la valoración de los procesos atencionales por la modalidad visual de componente práxico, estudiando el rastreo atencional y la atención sostenida. El tiempo utilizado para realizar la tarea fue mayor en los pacientes DMD observándose dificultades para focalizar la atención. En edades comprendidas entre 12 y 16 años, los pacientes DMD obtuvieron medias de tiempo menores, siendo más eficientes que en el grupo de pacientes DMD en edad de 7 a 11 años. En la etapa de 6 a 12 años, se consolida la atención sostenida, y como sugieren los resultados, en esta muestra se observaría disfunción en este proceso. Los pacientes DMD del grupo 0 de edad, utilizaron más tiempo que los sujetos control para realizar la

tarea. Los pacientes DMB, realizaron la tarea en mayor tiempo que los sujetos control, observando mayores errores por impulsividad cognitiva. Los pacientes DMB del grupo 2, obtuvieron medias de tiempo menores, siendo más eficientes que los del grupo 1. La lentitud en la velocidad de procesamiento en esta tarea no se debió a sintomatología primaria motora, sino a una disfunción de origen atencional. En referencia a la correlación neuroanatómica disfuncional, las estructuras subcorticales tienen un papel fundamental en la capacidad de orientar la atención de componente visual. Kandel (2000) describe que en este proceso intervienen estructuras como el colículo superior y el tálamo, cuya regulación atencional es esencial para integrar la información, así como los ganglios basales.

Evaluamos la atención focalizada por medio de la modalidad visual de componente práxico, Test de las Caras. En los pacientes DMD se observó una velocidad de procesamiento enlentecida comparando los valores con los de los sujetos control, así como puntuaciones por debajo de la media tanto para los pacientes DMD como para los DMB. Se percibió mayor dificultad para encontrar las diferencias, posiblemente por dificultades para sostener la atención y, en el rastreo visual para inhibir la cantidad de estímulos que tenía la tarea, creándoles en ocasiones interferencia.

Estudiando la modalidad auditiva, percepción que se describe alterada en diversos estudios atencionales en los pacientes DMD/DMB. Observamos que el mantenimiento atencional para información numérica fue mayor para los estímulos presentados en orden directo que en orden indirecto en los tres grupos. Los sujetos control consiguieron mantener simbología numérica en mayor medida que los pacientes DMD/DMB. En la tarea de Atención de la batería Nepsy-II, en la que pretendíamos estudiar el mantenimiento y la selección atencional, los pacientes DMD mantuvieron por menor tiempo la regla de la tarea, observando mayor cantidad de omisiones que los sujetos control. Considerando estos datos, estas conductas en los pacientes DMD reflejarían una vigilancia deficiente. En los pacientes DMB, se observaron puntuaciones cercanas a los

sujetos control, aunque los errores eran de comisión por tendencia a reaccionar de forma impulsiva. En cuanto a la edad categorizada, a modo de descripción y teniendo en cuenta estos datos para el estudio longitudinal que sigue en curso, los pacientes obtuvieron mayores medias a medida que avanzaba la edad, y los sujetos control mantuvieron valores más estables. Atendiendo a los datos anteriores, la vía dorsal de localización occipito-parietal cuya red se prolonga hacia la corteza prefrontal, sería la encargada de los procesos disfuncionales descritos, ya que ésta vía se encarga de que los diferentes tipos atencionales se den durante el neurodesarrollo (Kandel, 2001).

En último lugar, el estudio de la atención alternante. Este tipo de atención, tiene un proceso de maduración tardío e intervienen procesos de inhibición, control de la impulsividad y de interferencias. En el grupo 1, los pacientes DMD obtuvieron una velocidad de procesamiento media mayor que las puntuaciones en los sujetos control. Quedaría explicada esta situación por la cantidad de errores cometidos por los pacientes DMB debidos a la impulsividad y falta de inhibición. En el grupo 2, los pacientes DMD obtuvieron medias de velocidad de procesamiento mayor que los sujetos control. Los pacientes DMB del grupo 2 efectuaron menos errores que los pacientes DMB del grupo 1. Podemos describir este proceso atencional, aunque debido a que la maduración cerebral aún está en curso, no podemos diagnosticar que haya una disfunción.

En los estudios sobre función cerebral integrada, se describen algunas regiones del cerebro como centros de red o *hubs*, con el objeto de estudio de cómo estos centros surgen durante el neurodesarrollo. Oldham y Fornito (2019), basándose en la evidencia de las investigaciones hasta el momento descritas, sugieren que los *hubs* tanto de conectividad estructural como funcional, se desarrollan durante los periodos prenatal, neonatal, infantil y adolescente. Describen en su revisión que, la evidencia sugiere que los ejes estructurales del cerebro surgen en el periodo prenatal y muestran una topografía espacial consistente a través del proceso de desarrollo cerebral y, que los ejes de las redes funcionales muestran una topografía más variable, ubicándose

predominantemente en áreas corticales primarias (corteza somatosensorial, auditiva y visual) en el desarrollo temprano seguidas del desarrollo de áreas de asociación en la niñez tardía. Como veremos en los siguientes párrafos, los pacientes muestran disfunción en éstas áreas. En el estudio narran, utilizando el paradigma de Corbetta y Shulman (2012), que habría redes que regularían el equilibrio entre el exterior, mediante la red de atención dorsal dirigida y, la red enfocada internamente. Sugieren que este patrón de actividad también puede ser consistente con el papel que juegan éstas redes cerebrales en la reorientación atencional ascendente, Corbetta y Shulman, (2002), así como en la participación en el estado de alerta tónico, que conocemos como atención vigilante y/o sostenida según Langner y Eickhoff (2013), Sadaghiani y D'Esposito, (2014). El control de arriba hacia abajo, red de atención dorsal dirigida, de los procesos de atención activaría regiones frontales y parietales posteriores de predominio dorsal bilateral del cerebro. Este sistema fronto-parietal dorsal sería responsable de la generación de conjuntos atencionales, disfuncional en nuestra muestra de pacientes DMD. En cuanto al control atencional de abajo hacia arriba, este proceso de orientación sensorial estaría mediado por la segunda red de atención, que se lateraliza principalmente hacia el hemisferio derecho e incluye la unión temporo-parietal y la corteza frontal ventral. Esta red, como describen, podría interrumpir la actividad cognitiva en curso cuando se detecta un estímulo que al sujeto le puede parecer importante para el comportamiento. En la muestra de pacientes DMD y DMB, podríamos explicar las interferencias y la falta de gestión del valor de los estímulos externos, por disfuncional maduración de ésta red.

En las investigaciones cognitivas, se exponen diferentes áreas de la corteza prefrontal, entre ellas el área motora suplementaria, el giro cingulado, la corteza dorsolateral y la orbitofrontal, como áreas que intervienen en el proceso atencional. Estas áreas, así como las descritas en estos párrafos, según los datos del *The Human Atlas*, serían áreas de detección y expresión de la distrofina.

### *1.1.3. Objetivos generales. Función visoespacial.*

Citando a Robert Wurtz y Michael Golberg (1982): “la atención es un

potente modulador de la respuesta de las células nerviosas a un estímulo visual”.

En la literatura científica son diversos los autores que describen déficits en las habilidades visoespaciales. En los estudios de Cotton et al. (1998) y Billard et al. (1998), se describió que el rendimiento de los pacientes estaba deteriorado en las habilidades visoespaciales. Hinton (2001) y Snow (2013) identifican déficits específicos en ésta función.

Al abordar la teoría sobre estos procesos visoespaciales, descritos en el capítulo 3, sabemos que el procesamiento de la información visual se vuelve progresivamente más elaborado debido a la organización jerárquica de la función, como demostraron Hubel y Wiesel (2004). David Marr (2010), describe que cada una de las etapas del procesamiento de la percepción transforma y enriquece el procesamiento realizado por la etapa anterior, dando especial importancia al nivel intermedio. En el nivel intermedio se combinan los segmentos de líneas simples y forman los contornos que definen los límites, construyendo una percepción unificada de la forma del objeto, proceso que se denomina integración del contorno. En estos párrafos iniciaremos el estudio de los componentes básicos de la percepción visual de las formas, a modo de deconstrucción de la imagen visual. En la historia de la psicología cognitiva, se ha descrito la corriente dorsal y ventral de procesamiento, vías que utilizaremos en la descripción de los datos obtenidos en éste estudio. Anne Treisman (1986), observó que la asociación de estas vías, a la que ella llama “problema de enlace”, no se producía en un solo lugar. Esta asociación se llevaba a cabo cuando las actividades de distintas regiones de éstas dos vías se coordinaban, una función que, según la autora, corría a cargo de la atención. Regiones que describiremos según los procesos perceptivos.

Evaluamos la capacidad de determinar la dirección y orientación de líneas. En los pacientes DMD los resultados nos indicaron dificultades en determinar la dirección, estimar las distancias y la orientación de las líneas, así como la angulosidad de éstas, en mayor medida que los sujetos control. En los pacientes DMB se observaron dificultades en la previsualización debido a la impulsividad,

en mayor grado que en el grupo control. En los DMB, a medida que avanzaba la edad, se observó una reducción de conductas impulsivas.

En las tareas orientadas al estudio de la comprensión de las relaciones visoespaciales, la orientación y la direccionalidad, los pacientes DMD obtuvieron valores por debajo de la media de las puntuaciones de los sujetos control. Estos resultados nos sugieren la existencia de dificultades para comprender posiciones referentes de los objetos en el espacio. En los pacientes DMB las dificultades atencionales y la falta de control de las respuestas impulsivas afectaron en el rendimiento de la tarea. En el grupo 1 y 2 de pacientes DMD, estuvo presente la verbalización de la tarea en algunos pacientes.

Atendiendo al estudio de lo que nos sucede cuando percibimos un objeto en forma bidimensional, utilizamos la prueba copia de diseños, tarea de componente práxico. Los pacientes DMD obtuvieron puntuaciones menores que los sujetos control, observándose dificultades en el procesamiento global, sugiriendo dificultad para representar la forma y el tamaño y en el procesamiento más focal, para reconocer como se relacionan las características de la figura. En el 12,20 % de los pacientes DMD, al ser una tarea de componente motor, existieron dificultades debido a la patología motora de base que como consecuencia desencadenó en una prensión atípica del lápiz (en trípode estático, en cobertura de pulgar, en palma o garra) y en falta de control de la motricidad fina, ocasionando distorsión de la imagen. En los pacientes DMB se observaron dificultades para identificar la configuración global de la figura.

La percepción visual con objetos reales y paisajes se utilizó para estudiar la integración visual, la selección de la imagen, el procesamiento local y la comprensión de las relaciones parte-todo. Como hemos descrito anteriormente, identificamos dificultades en los procesos básicos de la percepción, por tanto, los procesos que relatamos a continuación pueden quedar mermados o ser disfuncionales de forma secundaria. En los pacientes DMD los resultados medios quedaron por debajo de los sujetos control, observando fallos en la búsqueda visual, en la discriminación visual en un 12,20% de los pacientes, y/o falta de

comparación visual de los detalles. En los pacientes DMB, los resultados medios fueron inferiores a los sujetos control, sucediendo conductas impulsivas que fueron reconducidas por ellos mismos.

La rotación mental de la figura, la evaluación de las direcciones y la percepción espacial fue evaluada mediante la subprueba puzles geométricos. En los pacientes DMD las puntuaciones inferiores a los sujetos control, mostraron fallos de componente espacial y en la rotación de la figura modelo. En los pacientes DMB las puntuaciones fueron más bajas que en el grupo control, debido a procesos atencionales. En relación con la edad, los sujetos del grupo 2 mostraron mejores resultados que los demás grupos.

En último lugar, el estudio del proceso de integración de la información perceptiva y de la comprensión parte-todo en una imagen compleja. Se administró la Figura de Rey. Los resultados de los pacientes DMD en la copia de ésta figura fueron inferiores a los sujetos control, aunque con valores similares a la media del test. Observamos que los pacientes DMD del grupo 0 y 1 de edad categorizada, iniciaban la copia por detalles, siendo los siguientes tipos de construcción los más utilizados: tipo IV (yuxtaposición de detalles), V (detalles sobre un fondo confuso), VI (reducción a un esquema familiar). Era de especial relevancia interpretar la figura según los procesos esperados en edad infantil, ya que, según las normas del test, el proceso evolutivo sería la forma de construcción tipo IV en las edades de 5 a 11 años, que pasaría sucesivamente al predominio de los tipos III (contorno general) y II (detalles englobados en un armazón) a los 12-14 años, y I (construcción sobre armazón) años 15 años o más. Los pacientes DMD del grupo 2, iniciaban la copia según el tipo III y IV. Los pacientes DMB, obtuvieron resultados medios más elevados, iniciando la composición de la figura según el tipo III, IV, V en los primeros grupos de edad, y en el grupo 2 los resultados fueron similares al grupo control, con la estructura de la figura en tipo II y I. Podemos discernir de los datos que publicamos, que en los pacientes DMD se observaría una disfunción en este proceso, secundaria a fallos primarios perceptivos.

Con la maduración cerebral, concretamente con la maduración de las regiones occipito-parietales, surgen nuevas habilidades como procesamiento espacial y espacio alocéntrico. En los pacientes DMD y los pacientes DMB se observaron dificultades en la comprensión y en mayor medida en la expresión espacial que los sujetos control, en los grupos 1 y grupo 2 de edad.

Uno de los objetivos principales en este estudio era determinar si las dificultades de los pacientes guardaban relación con la patología motora o si las dificultades eran por disfunción del proceso constructivo y/o perceptivo. En esta muestra de pacientes DMD, las dificultades que se muestran son en mayor medida perceptivas, sin embargo, en el 18,33 % de los pacientes DMD no pudimos discernir si era debido a la afectación motora, a inmadurez o era secundario a disfunción perceptiva. Los resultados guardan relación con los estudios consultados en la literatura científica.

A nivel neuro-anatómico, Kandel (2019), en su obra “La era del inconsciente”, expone que las neuronas de la corteza visual primaria reaccionan a líneas con orientaciones concretas, entre ellas las líneas verticales, horizontales, oblicuas e inclinadas. En ésta área se activan neuronas diferentes como respuesta a los distintos ángulos, y sobre todo en las dos regiones siguientes de la corteza visual V2, y V3, que son capaces de completar contornos. Por tanto, la corteza visual primaria es esencial para la percepción de una imagen, así como la extensión hacia la corteza parietal. La actividad de la corteza visual primaria es esencial para la percepción de una imagen, pero ésta actividad, según el mismo autor, debe cesar para que pueda producirse la alternancia, esto es, cuando la percepción cambia de una imagen a otra, la información se difunde con más extensión para que la corteza fronto-parietal también se active. El autor citado expone que, estas actividades representan parte del procesamiento ascendente y descendente, en el que se integra el contorno y se segmenta la superficie separando el objeto del fondo y, el procesamiento descendente en el que se generan inferencias y se contrastan hipótesis de experiencias visuales anteriores dando lugar a una percepción consciente. Los procesos descritos se desarrollan

durante la primera infancia con la maduración de áreas corticales primarias, límbicas y subcorticales, que correlaciona con los sistemas sensoriales.

En el periodo de los dos años a los seis años, se da un aumento significativo de la comunicación interhemisférica, por la maduración del cuerpo caloso, secundario a esto, sucede el inicio de la maduración prefrontal y sus conexiones con áreas temporo-mediales, apareciendo los primeros indicios de previsión e inhibición simple. Durante este periodo deberíamos observar un rápido avance en la función visoespacial, posibilitando procesos que en la muestra de pacientes DMD, son disfuncionales. Citando a Anne Treisman (1986), en su teoría de asociación de vías, y según los resultados obtenidos en este estudio, la coordinación de éstas dos vías podría verse limitada por factores de maduración en la comunicación interhemisférica y/o por la función atencional, secundarios a la expresión ineficiente de la distrofina o a otros factores desconocidos.

Consistente con el punto de vista de las teorías anteriores, De Asis- Cruz et al. (2015) y Van den Heuvel et al. (2018) en estudios en conectividad funcional en edad prenatal y neonatal, describen que, las redes se encuentran en estas edades en constante actividad en las regiones corticales sensorio motoras primarias, auditivas y visuales.

#### *1.1.4. Función mnésica y aprendizaje.*

Posiblemente la función mnésica ha sido de las funciones más estudiadas por la comunidad científica. Whelan (1987), relató que en los pacientes DMD existía un déficit mnésico, específicamente en la memoria verbal inmediata y en la memoria no verbal. Anderson et al. (1988), encontró evidencias de déficits en memoria comparando pacientes DMD y sujetos control. En una investigación en la que se comparaba sujetos control con pacientes DMD realizada por Cotton et al. (1998), refirieron que encontraron déficits en memoria no verbal. De forma más específica, Hinton et al. (2000), estudiaron la memoria visual, memoria de trabajo mediante historias en pacientes DMD, concluyendo que no se encontraban afectación en memoria visual, aunque sí había un rendimiento menos óptimo en memoria de trabajo. En otros estudios, la memoria visual sí

quedaría afectada en los pacientes DMD, como describen Donders y Taneja (2009). El mismo autor en el 2001, describió un déficit selectivo en memoria inmediata de componente verbal y en memoria de trabajo verbal. En los actuales perfiles cognitivos, propuestos por Cyrulnik (2008) y Battini (2018) se muestra la hipótesis de un posible déficit específico en la memoria inmediata que afectaría al *span* de memoria verbal.

Siguiendo con el procesamiento visoespacial del apartado anterior, estudiamos la modalidad visual y visoespacial de los pacientes y sujetos control en tareas para evocar procesos mnésicos. Se observaron mayores dificultades en los pacientes DMD que en los demás grupos, siendo las puntuaciones inferiores a la media de los sujetos control, para discriminar y codificar. En cuanto al reconocimiento de caras demorado, los pacientes DMD y los pacientes DMB puntuaron por debajo de la media de los sujetos control. En la misma vía de presentación visual, utilizamos una tarea de aprendizaje visual en la que pretendíamos estudiar la localización espacial. En un 12,20% de los pacientes DMD se observó dificultad para aprender detalles visuales y dificultad para aprender la ubicación de objetos en un espacio bidimensional, en el resto de pacientes aparecieron dificultades para aprender la ubicación, que disminuían en el grupo 2. En los pacientes DMB, se observaron dificultades para aprender los detalles debido a las conductas de elección impulsivas, con resultados por debajo del grupo control. La conducta impulsiva se redujo en los pacientes del grupo 2. En la parte de la tarea demorada, el 12,20% de los pacientes DMD cursaron con dificultades en el reconocimiento y recuerdo a largo plazo de la ubicación con una alta tasa de olvido para detalles visuales, y los demás pacientes con dificultades para la ubicación a largo plazo de los objetos.

Referenciando la vía auditiva de presentación, en el estudio del proceso de codificación para material verbal de aprendizaje por repetición, test TAVECI, en los pacientes DMD se observaron dificultades en el primer ensayo para mantener las palabras, siendo las puntuaciones por debajo de la media de los sujetos control en los grupos 0 y grupo 1, en el grupo de pacientes de mayor edad, los pacientes

lograron mantener más palabras. Los pacientes DMB, consiguieron mantener información léxica desde el ensayo 1 aumentando progresivamente hasta el ensayo 5, aunque en menor medida que los pacientes control. Atendiendo al recuerdo total de palabras en los 5 ensayos, los pacientes DMD recordaron menos información que los sujetos control. Las puntuaciones medias aumentaron en los grupos 1 y grupo 2 de edad en los sujetos control y en los pacientes DMD, aunque no en los pacientes DMB. En la variable de interferencia lista de palabras B, los pacientes DMD y los pacientes DMB, tuvieron mayores problemas para recordar material léxico nuevo que los sujetos control. En cuanto a los efectos de primacía, medio y recencia, se observó que los pacientes de los grupos de edad 0 y grupo 2, mantenían más palabras presentadas en la zona media y las palabras del final de la lista. Los pacientes DMD recordaron más información presentada al final de la lista y, los pacientes DMB recordaron más palabras presentadas en la zona media.

En la literatura antes descrita, los autores exponen que existen deficiencias en la memoria verbal inmediata. En esta investigación estudiamos tanto la memoria *supra-span* verbal como la memoria inmediata de una historia en condiciones de recuerdo libre, en el que se esperaba que el paciente entendiera el texto, lo organizara y recuperara la información. Como podrá percibir el lector, se necesita la colaboración y coordinación de varias funciones cognitivas para la elaboración de la tarea. En la condición de recuerdo libre, en el 12,20% de los pacientes DMD, se observó un bajo nivel de lenguaje receptivo y comprensivo, en el resto de los pacientes que lograron entender la tarea, aparecieron dificultades en la codificación por disfunción atencional y, en menor grado, por dificultades en la función lingüística. Los pacientes DMB lograron mantener parte de la información y evocarla de forma libre, aunque con valores medios por debajo de los sujetos control. En la condición de recuerdo guiado, los pacientes DMD obtuvieron mejores resultados, recordando detalles del texto que en un primer momento no evocaron, aunque en menor grado que los sujetos control. Siguiendo con la valoración de memoria a corto plazo y *span* de memoria verbal, utilizamos la subprueba repetición de frases, en la que observamos que los pacientes DMD repetían literalmente las frases cortas y omitían algunas palabras de las frases

largas, orientando a un *span* de memoria escaso.

En cuanto a la consolidación, siguiendo con el test TAVECI, en el recuerdo libre a corto plazo fue inferior en los pacientes DMD y en los pacientes DMB con puntuaciones medias por debajo del grupo de sujetos control. En el recuerdo a corto plazo, los sujetos control se beneficiaron de herramientas mnemotécnicas (semántica y por claves) en mayor medida que los pacientes DMD y los pacientes DMB.

Haciendo referencia al proceso mnésico de recuperación de la información a largo plazo, en el test TAVECI, observamos que los pacientes DMD y los pacientes DMB recordaron menos información verbal que los sujetos control, con puntuaciones medias por debajo de éstos. No se vio significación entre las puntuaciones de los grupos 1 y grupo 2 de edad.

En los pacientes DMD, influyeron factores primarios en el rendimiento de los primeros ensayos de la tarea como la falta de mantenimiento atencional, así como en ocasiones, sobrecarga de información. En los pacientes DMB falta de atención e impulsividad. Estos factores podrían afectar a la memoria verbal.

En los pacientes DMD, la recuperación y reconocimiento de información con claves en la tarea de memoria narrativa, fue inferior en los grupos 0 y grupo 2 a los resultados de los sujetos control. En la tarea de recuperación de una historia, de forma contraria a los pacientes DMD, los pacientes DMB, lograron medias superiores a los sujetos control. Las puntuaciones aumentaron de forma progresiva en los tres grupos de edad. En la tarea de reconocimiento de información léxica, los pacientes DMD tuvieron mayores dificultades que los sujetos control.

Para terminar la valoración mnésica en modalidad auditiva, exponer que la curva de aprendizaje de las 15 palabras no mostró significación entre el grupo DMB, el grupo DMD y sujetos control. Los sujetos control recordaron mayor cantidad de palabras en los 5 ensayos, que los grupos de pacientes. En los primeros ensayos, en los pacientes DMD observamos mayores respuestas de perseveración, estos pacientes consiguieron recordar más palabras entre los

ensayos 4 y 5 debido a las exigencias atencionales y de velocidad de procesamiento y, la cantidad de palabras recordadas en los pacientes DMB fluctuó debido a las exigencias atencionales y a la semiología, respuestas intrusivas y perseveraciones.

Valoramos la memoria de trabajo verbal, posiblemente de los procesos más tardíos en maduración por la intervención de la corteza prefrontal, mediante las subpruebas de interferencia de palabras de la batería NEPSY-II. En los pacientes DMD se observó una capacidad limitada de memoria de trabajo, en los que los pacientes conservaban por poco tiempo la información. Debido a las dificultades anteriormente citadas, como el nivel de *span* de memoria y la disfunción atencional y/o de lenguaje, los resultados de los pacientes fueron peores que los sujetos control. Los pacientes DMB tenían dificultad, en mayor medida que los sujetos control, para manejar la información que interfería en la memoria de trabajo. En cuanto a la semiología, se observaron conductas perseverativas y de repetición en pacientes DMD y, en pacientes DMB perseveración y falta de control inhibitorio.

Por último, para la evaluación mnésica en la modalidad práxica, utilizamos el Test de la Figura de Rey. En estos párrafos describimos la memoria inmediata y la diferida, la copia se presenta en el apartado anterior. Los tres grupos de pacientes obtuvieron puntuaciones medias por debajo de sus valores referentes en la tarea de copia de la figura.

Los pacientes DMD mantuvieron por menor tiempo la información visual que los sujetos control tanto en memoria inmediata como en memoria diferida, con puntuaciones cercanas a la media de puntuaciones del grupo control. El tiempo utilizado para la tarea fue mayor en pacientes DMD que en sujetos control, observándose falta de detalles, ubicación errónea y orientación deficiente de formas básicas, fallos en la gestión del espacio, en la organización y la planificación de la tarea. En el grupo 1 de pacientes DMD los tipos ejecución de la figura oscilaron entre el tipo III y IV, en el grupo 2 entre los tipos II, III. En los pacientes DMB, las puntuaciones en memoria inmediata y en memoria diferida

decaeron, se observaron fallos en la organización y planificación, así como la falta de algunos detalles. En cuanto al tiempo utilizado por los pacientes DMB, utilizaron menos tiempo que los sujetos control por impulsividad cognitiva, observándose falta de revisión. Los sujetos control revisaron y corrigieron la tarea en mayor medida que los dos grupos de pacientes.

En la copia de la figura los resultados fueron más homogéneos. En cambio, al guardar la información a largo plazo, el aprendizaje de material visual se vio mermado en mayor medida en los pacientes DMD.

Según las investigaciones de Hale et al. (1997), los niños de 8 años son sensibles a las interferencias, desapareciendo pasados los 10 años. En los pacientes DMD y DMB del grupo 2, las interferencias seguían apareciendo, observándose un uso de estrategias y un desarrollo del sistema de almacenamiento disfuncional comparado con los resultados del grupo control.

A nivel neuroanatómico, son muchas las estructuras que intervienen en el procesamiento mnésico, como el cerebelo, las estructuras límbicas (origen subcortical), el circuito de Papez (cortico-subcortical), las áreas de asociación como las cortezas parieto-temporo-occipital. Estructuras en las que Mehler et al. (2000) y Doorenweerd et al. (2017) entre otros autores, así como las distintas bases de datos expuestas en The Human Atlas, advierten que se detecta y se expresa la distrofina. Schmahmann et al. (2017) reportan que parecen estar bajo la influencia del cerebelo los aspectos ejecutivos de la memoria, la velocidad y precisión de la recuperación, y el almacenamiento de memorias declarativas parece que escaparía de la influencia de éste, siendo procesadas por estructuras subcorticales. La posible disfunción en estas áreas en las que se detecta y expresa la distrofina, podrían explicar la clínica que padecen los pacientes.

A nivel histológico, según Muntoni et al. (2003), se encontraron niveles de expresión de la distrofina en el hipocampo (región CA4 y CA2) y la amígdala (complejo basolateral, el lado de entrada de la amígdala que recibe información de la corteza prefrontal, implicada en el comportamiento complejo; y núcleo lateral que recibe información del neocórtex, tálamo e hipocampo) estructuras

involucradas en el procesamiento mnésico. A nivel inmunocitoquímico, en estudios con ratones mdx (modelo murino de DMD), se reportó que, en el cerebelo y el hipocampo, hubo una marcada reducción de los grupos de GABA A, pero no en el cuerpo estriado, que normalmente no contiene distrofina. Se observó que esta disminución en la agrupación era particularmente llamativa alrededor del soma de las células cerebelosas de Purkinje. Tanto en el cerebelo como en el hipocampo, el número (pero no el tamaño) de los grupos de GABA A se redujo en aproximadamente un 50%. La alteración de estos procesos descritos podría conducir a un desequilibrio en la actividad de la red celular que subyace en aspectos destacados de la función del hipocampo, como el aprendizaje y la memoria, contribuyendo así a la disfunción cognitiva asociada a las mutaciones de distrofina.

#### *1.1.5. Objetivos generales. Función práxica.*

En la literatura científica hay estudios de patología cognitiva mediante baterías compuestas por puntuaciones verbales y no verbales. En estas baterías hay subpruebas específicamente motoras que suelen medir el funcionamiento intelectual general. Algunos de los autores consultados, aunque existen discrepancias sobre cómo queda afectado el rendimiento en las pruebas cognitivas presentadas, presentan en sus artículos las puntuaciones motoras haciendo media con puntuaciones de otras funciones cognitivas.

Las distrofinopatías tienen una afectación motora de base, por tanto los datos que se aportan de los pacientes estudiados serán secundarios a ésta, no obstante la semiología descrita se puede deber a procesos disfuncionales cognitivos. Como explicamos en los resultados, aunque en algunas de éstas pruebas se medían por tiempo, nuestra intención era entender el funcionamiento sensorial, la calidad de la motricidad y la programación motora. Aún con las implicaciones motoras de la tarea, todos los pacientes pudieron completarla. En la muestra, el 83,8% de los sujetos eran diestros, y el 8 % de dominancia zurda. El 6% de pacientes eran sujetos entre 3 y 5 años que aún no tenía la lateralización manual adquirida. Uno de los pacientes, era ambidiestro. Podríamos explicar el

menor tiempo de reacción de los resultados de los pacientes y sujetos control, en las secuencias y repetición con la mano derecha, por la dominancia diestra de la muestra.

Durante la prueba aparecieron en el 12,20% de los pacientes DMD fatiga muscular al final de la tarea, aunque se observó un esfuerzo sostenido. En el resto de pacientes DMD observamos las dificultades para aplicar la retroalimentación cinestésica. En los pacientes DMB, los valores fueron similares en secuencia, aunque no en repetición.

Evaluamos la praxis cinestésica, que es la capacidad para reproducir la posición de la mano programada por la examinadora, mediante la subprueba Imitación de configuraciones con la mano. El procesamiento de la reproducción táctil y/o cinestésica fue inferior en los pacientes DMD que, en los sujetos control, aunque las puntuaciones resultaron por encima de la media. El desarrollo motor manual y el desarrollo de la diferenciación sensoriomotora, según las especificaciones de la batería Nepsy-II, se debe iniciar con el control del movimiento de toda la mano hasta llegar al control más diferenciado de la mano por separado, que en los pacientes DMD observamos deteriorado. En referencia a los pacientes DMB, obtuvieron resultados similares a los sujetos control.

Valoramos la grafomotricidad con la subprueba precisión visomotora, prueba que se mide con tiempo. Los pacientes DMD, con mayor afectación motora, como cabía esperar, presentaron mayor fatiga muscular que los sujetos control al realizar la tarea. Los pacientes DMB obtuvieron medias más altas, observándose mayor motivación.

Por último, destacar la capacidad para aprender y automatizar movimientos rítmicos. Debido a la patología motora que padecen los pacientes DMD, se observó en algunos pacientes incapacidad para mantener una velocidad constante en la respuesta. En el 12,20% de los pacientes se observaron conductas de pérdida del movimiento y sincinesias. En el resto de pacientes DMD se observaron conductas de perseveración y en menor medida en los pacientes del grupo 1, sincinesias (movimientos asociados de una parte del cuerpo que

acompañan la producción de secuencias de movimientos). En los pacientes DMB se observaron conductas de perseveración.

En los pacientes DMD se observaron signos clínicos de perseveración en las secuencias motoras y, en algunos casos, en la imitación de configuraciones.

Como describimos en el capítulo 3, la capacidad para integrar la información sensorial según Ayres (2005), se desarrolla en cada individuo según las sensaciones básicas, que se integran posteriormente en la percepción corporal, la coordinación de ambos lados del cuerpo, la planificación motora, la duración de la atención y el nivel de actividad. En las edades entre 3 y 6 años, el proceso perceptivo surge como resultado de una labor de análisis, en la que los sujetos son más conscientes de sus actos, en el caso que nos ocupa, los pacientes DMD tienen una menor consciencia que los sujetos control en nuestra muestra. En este periodo las conductas motoras de base, la relación que existe entre la visión y cualquier parte del cuerpo, se vuelven más ejecutivas y con un fin más determinado para las secuencias de prensión cúbito-palmar, radio-palmar, pinza proximal o pinza distal, que en los pacientes DMD quedaría afectada por la patología motora. En esta misma etapa se inicia la percepción del propio cuerpo, que según autores como Feldenkrais (1992), no termina de completarse ya que es posible acceder a un grado más alto de percepción, afectado de forma secundaria a patología motora en nuestra muestra de pacientes DMD. Dicho esto, describimos las ubicaciones de áreas cerebrales involucradas en diferentes etapas del aprendizaje de la secuencia motora, que pueden estar afectadas por la falta de expresión de la distrofina. El aprendizaje de secuencias motoras se realiza mediante una red compleja y distribuida de regiones cerebrales, según Dahms et al. (2020), ésta red estaría formada por la corteza motora primaria (M1), la corteza premotora (PMC), el área motora suplementaria (SMA), los ganglios basales (BG), la corteza prefrontal (PFC), la corteza parietal posterior (PPC) y el cerebelo (CB), estructuras en las que se detecta y expresa la distrofina.

Completando este apartado, con datos que avalan la posible topografía de la afectación, el análisis realizado por el equipo Carretta et al. (2001),

proporcionó evidencia de pérdida de materia gris en la corteza motora de pacientes con DMD, además, encontró que la anomalía funcional es más extensa que la estructural, lo que indica que el índice funcional podría ser más sensible.

*1.1.6. Objetivo general. Estudio del procesamiento del lenguaje.*

Dunn y Dunn (1981) describieron en su estudio que los pacientes tenían unas puntuaciones inferiores en la inteligencia de tipo verbal, con dificultades en la comprensión verbal. Más tarde, Cotton et al. (1998) acuñó que los pacientes padecían dificultades en el lenguaje de tipo receptivo. Según Hinton et al. (2001), los pacientes DMD padecerían problemas en las habilidades verbales. En artículos más recientes Wingeier et al. (2010), describen que la fluencia verbal fonémica era pobre, acuñando este proceso como uno de los marcadores sensibles de la patología cognitiva y, Battini et al. (2018), especifican que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y el sitio de mutación.

Estimamos el procesamiento de información léxica por distintas modalidades. En la modalidad visual-auditiva evaluada con el test Peabody, encontramos que los pacientes DMD lograron puntuaciones inferiores al grupo control, así como los pacientes DMB con peores resultados que los sujetos control. Los pacientes DMD mostraron menor reconocimiento visual para la información léxica presentada, podría deberse a disfunción mnésica por dificultades en la codificación léxica o por el acceso a esa información.

En la modalidad auditiva, debido a la complejidad en la evaluación de estos procesos en pacientes de entre 3 y 6 años evaluamos, mediante las tareas de identificación y denominación de partes del cuerpo, las habilidades lingüísticas. Los pacientes DMD tuvieron más dificultades en esta tarea, con puntuaciones medias para denominación y de identificación inferiores a los sujetos control. Evaluamos la capacidad de procesar instrucciones verbales de complejidad lingüística y sintáctica en orden creciente. Se requería en esta prueba una comprensión básica del lenguaje. Los pacientes DMD comprendían la tarea en su forma básica, en referencia a las conductas observadas, solicitaban repetición de

la regla en más ocasiones que los sujetos control. Las puntuaciones de los pacientes DMD fueron más bajas que los sujetos control. Los valores aumentaron según la edad, observándose diferencias significativas entre los pacientes DMD y los sujetos control en el grupo 0 (3 a 6 años).

Evaluamos los procesos implicados en el desarrollo fonológico: la segmentación fonológica tanto de fonemas como de sílabas, la capacidad de identificar palabras a partir de segmentos y la capacidad de procesar estímulos auditivos de forma global. Los pacientes DMD tuvieron más dificultades que los sujetos control para reconocer la estructura de los sonidos en las palabras y para manipular fonemas mentalmente. El 12,20% de los pacientes DMD obtuvieron puntuaciones muy bajas, reflejando dificultades a nivel auditivo-fonológico. El resto de pacientes, aunque las puntuaciones fueron inferiores que los sujetos control, completaron la tarea. Las dificultades que se observaron en el grupo 0 y 1, orientaban a una posible disfunción para vincular un segmento de una palabra con una representación visual de la palabra. En el grupo 2 las dificultades se observaron al manipular la información en la memoria de trabajo. Como hemos descrito anteriormente, la función atencional es disfuncional, de forma secundaria podría afectar a la eficiencia de procesos lingüísticos. En los pacientes DMB, las puntuaciones fueron inferiores a las de los sujetos control. Observamos dificultades en el control de interferencias e impulsividad cognitiva en mayor medida que los sujetos control en el grupo 2.

Medimos la codificación y la decodificación de información fonológica mediante la subprueba de repetición de pseudopalabras, con el motivo de entender posteriormente medidas de razonamiento verbal y memoria de trabajo auditiva. En 5 pacientes DMD, observamos en varias ocasiones producción de sonidos seguidos y producción de distinta manera. En el resto de pacientes DMD, hubo dificultades para mantener las pseudopalabras más largas.

Por último, estudiamos la capacidad de generar palabras de dos categorías semánticas, animales y comida/bebida. En los pacientes DMD se observaron dificultades para iniciar y mantener una conducta verbal y una velocidad de

procesamiento lenta para buscar las palabras, que podría deberse a fallos en el acceso a la memoria. Contrariamente a los pacientes DMB que fueron impulsivos en sus respuestas, perseverando en las dos categorías. Los sujetos control obtuvieron cifras más altas que los dos grupos de pacientes. En cuanto a los grupos en edades categorizadas, se obtuvieron mayores puntuaciones según avanzaba la edad.

A propósito del estudio de la semiología relacionada con el habla, tres de los pacientes cursaron con alteración articulatoria leve presentando errores en uno o dos fonemas, mostrando una disminución de la presión respiratoria oral y de intensidad vocal. Debido a la afectación muscular, no mantenían la fonación.

En referencia a la neuroanatomía de la función, Narbona (2006) relata que se deben dar unas condiciones fisiológicas para que aparezca el lenguaje, entre ellas la mielinización. Desde el primer año a los 5 años de vida, se forma una red de finas conexiones multineuronales entre axones, con proyecciones a cortezas asociativas intracorticales temporales que se darán hasta el séptimo año de vida aproximadamente con proyecciones hacia el prefrontal. Éstas regiones implicadas en el lenguaje, según Redolar (2015) son: la circunvolución angular, el lóbulo temporal anterior, la circunvolución parietal inferior, la circunvolución temporal inferior, la circunvolución frontal inferior izquierda, la circunvolución frontal media, la circunvolución temporal media, el lóbulo occipital, la corteza premotora, la circunvolución frontal superior, la circunvolución supramarginal y la circunvolución temporal superior. De éstas regiones, según las bases de datos consultadas en The Human Atlas y los estudios descritos en el capítulo 2, en las cortezas prefrontal y temporal se detectaría y expresaría la distrofina.

#### *1.1.7. Objetivo general. Procesamiento anterior, funciones ejecutivas.*

Hay una evidencia considerable, muestra Snow et al. (2013) en su revisión sobre la patología cognitiva, que sostiene que el span verbal es limitado en estos pacientes, así como datos que sugieren que los pacientes DMD pueden llevar asociado un deterioro del funcionamiento ejecutivo (incluyendo: memoria de trabajo, planificación, inhibición, atención ejecutiva) y de la flexibilidad para

cambiar entre estados mentales o tareas y/o establecer el cambio. Wicksell et al. (2004) y Mento et al. (2011), apuntaron que los pacientes con DMD pueden exhibir un déficit en las capacidades de procesamiento cognitivo de orden superior, incluyendo la función ejecutiva, y señaló que las deficiencias en tales capacidades es un hallazgo general en estudios de cognición en DMD.

En el estudio de los procesos que sustenta la corteza prefrontal, se valoró a los pacientes del grupo 0 con la subprueba de la batería NEPSY- II estatua. Los pacientes DMD obtuvieron puntuaciones inferiores a los sujetos control, observando menor persistencia motora.

Debido a la tardía maduración de los procesos ejecutivos, se valoró a los pacientes del grupo 1 y 2, con las subpruebas que describimos a continuación. Utilizamos subpruebas de flexibilidad con modalidad de presentación visual por distintos procesos. En cuanto a la flexibilidad, en la subprueba con material de formas básicas y colores (subprueba NEPSY-II), se observó que los pacientes DMD obtenían peores resultados que los sujetos control, aunque en flexibilidad para el material con simbología numérica (Test 5 Dígitos), no hubo diferencias significativas en puntuación, pero sí en tiempo. Los pacientes DMB, obtuvieron peores puntuaciones que los sujetos control en la tarea con material de simbología numérica (Test 5 Dígitos) por impulsividad. Las puntuaciones sugerían en los pacientes DMD dificultades a nivel atencional por la carga cognitiva, y dificultades para cambiar el foco de atención, así como mayores distracciones que los sujetos control que nos orientarían a una disfunción primaria en la atención sostenida y secundaria en memoria de trabajo y control ejecutivo.

En referencia a la inhibición, los pacientes DMD y los pacientes DMB mostraron puntuaciones más desfavorables que los sujetos control, observando mayores dificultades en el grupo de pacientes DMB. Las puntuaciones sugerían que el control inhibitorio era deficiente, observando en los pacientes DMB conductas impulsivas y en los pacientes DMD, velocidad de procesamiento enlentecida por las demandas del cambio de conducta.

En la vía de presentación auditiva, utilizamos la subprueba de la batería NEPSY-II de fluidez verbal. La fluidez verbal es un marcador cognitivo en los pacientes DMD según las publicaciones consultadas. En nuestra muestra de pacientes, tendría una especial relevancia por los bajos valores. En la tarea se pedía al paciente la evocación de material verbal según dos letras iniciales (P, M) Las puntuaciones en los pacientes DMD quedaron por debajo de la media de los sujetos control. En los pacientes DMB, las puntuaciones fueron relativamente bajas, siendo menos eficientes que los sujetos control. Orientando el diagnóstico hacia dificultades en el control ejecutivo para la iniciativa e ideación de producción verbal y memoria de trabajo verbal disfuncional.

En la modalidad visual con componente práxico, utilizamos el Test Torre de Londres y la subprueba clasificación de animales. En la subprueba de clasificación de animales, observamos menor cantidad de conductas orientadas a iniciar una acción, dificultades para encontrar varias soluciones a los problemas que planteaba la tarea y menor autoobservación, en los pacientes DMD que en los sujetos control. Las dificultades en las habilidades descritas reflejan inmadurez en los razonamientos conceptuales y semánticos, en los que intervienen las funciones lingüísticas y mnésicas, entre otros procesos. En cuanto a la metacognición, en los pacientes DMD no se observaron conductas dirigidas a la autorregulación de los procesos de aprendizaje, los sujetos control utilizaron sistemas de categorización y clasificación con mayor eficiencia.

Una de las clásicas pruebas utilizadas para la valoración de las funciones ejecutivas, es el Test de la Torre de Londres. En referencia a la comprensión de la tarea, se utilizó más tiempo en la explicación en los pacientes DMD que en los sujetos control. Los pacientes DMD mostraron mayores dificultades que los sujetos control para planificar los movimientos y monitorizar la tarea, así como mayor cantidad de tiempo para realizarla. Los pacientes DMB, debido a la impulsividad, iniciaron antes la tarea necesitando más movimientos para realizarla y perdiendo la regla y/o la planificación de la misma, en mayor medida que los sujetos control. En referencia a la edad, las puntuaciones fueron las

esperadas, los pacientes del grupo 1 obtuvieron puntuaciones menores que los del grupo 2 en las cuatro pruebas. Valoramos los procesos inhibitorios en estos dos grupos ya que los procesos inhibitorios, necesitan más tiempo de desarrollo y, por tanto, actúan en edades tardías, con una maduración de localización subcortical hacia áreas prefrontales.

A nivel neuroanatómico, siguiendo con los estudios de Spencer-Smith y Anderson (2009) la disfunción en la función ejecutiva en los pacientes con DMD sería consistente con una ausencia de distrofina en regiones del cerebro implicadas en el procesamiento de orden superior y de las funciones ejecutivas, como la corteza cerebral, específicamente regiones prefrontales. Sin embargo, aunque no hay estudios en la bibliografía científica que detallen la localización específica, en las bases de datos de The Human Atlas, la distrofina se detecta en gran parte de las áreas cerebrales (Figura 8). El cerebelo, como señala Stoodley et al. (2012) y Battini et al. (2018) se activa durante la finalización de las tareas, es de especial relevancia destacarlo ya que, según los autores, puede ser un componente clave de la red neuronal que impulsa a la función ejecutiva. Schmahmann et al. (2017) y Kelly y Strick (2003) describen que anatómicamente, el cerebelo recibe aportes y proyecciones de regiones prefrontales que están implicados en la función ejecutiva.

La literatura sobre las funciones ejecutivas se ha centrado en el papel fundamental de la corteza prefrontal. Sin embargo, según Cieslik et al., 2015; Rottschy et al., 2012, en estudios sobre conectividad funcional, destacan que las redes anteriormente comentadas, la red de atención dorsal dirigida y, la red enfocada internamente también se activa comúnmente en tareas que involucran funciones ejecutivas, incluida la memoria de trabajo, inhibición de la respuesta y control de interferencias. Por tanto, según describen éstos autores, aunque se puede decir que todas las áreas del cerebro tienen un complejo y papel dinámico en la función cerebral, se cree que las regiones mediales e insulares juegan un papel fundamental en el control cognitivo.

Es de interés recalcar los estudios inmunocitoquímicos en pacientes y en

modelos animales, ya que indica que el sistema GABAérgico juega un papel clave. Usando la técnica SPECT, Suzuki et al. (2017), observan una disminución en GABAA-R en la corteza prefrontal de pacientes DMD, demostrándose que la distrofina se co-localiza con GABAA-R en la membrana postsináptica. En los modelos animales mdx deficientes en distrofina, se mostró una reducción en el número y tamaño de los grupos de GABAA-R, así como menos receptores funcionales. Se considera un factor importante a tener en cuenta ya que un conocimiento más profundo de los cambios relacionados con la edad en la distribución del receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo A (GABAA-R), ayudaría a completar y discernir cómo sucede la patología cognitiva y los posibles tratamientos farmacológicos orientados a la patología atencional.

#### *1.1.8. Objetivo general. Cognición social.*

Los pacientes DMD han sido diagnosticados en numerosas ocasiones de TEA. Hinton et al. (2007), en una muestra de 50 pacientes DMD, demostró que se desempeñaban peor en tareas de reconocimiento afectivo que el grupo control. Estos datos, se suman al creciente cuerpo de literatura que indica que los niños con DMD tienen un perfil cognitivo y conductual con un perfil TEA.

La cognición social según Butman (2001), es un proceso neurobiológico, psicológico y social, por medio del cual se perciben, reconocen y evalúan los eventos sociales, para construir una representación del ambiente de interacción de los individuos (Adolphs, 2001), y posteriormente generar el comportamiento social adecuado. Recordando el apartado de memoria en el que estudiábamos la memoria de caras, los pacientes DMD puntuaron con valores más bajos que los sujetos control, orientándonos a dificultades en la percepción facial. Observamos que los pacientes DMD distinguieron emociones faciales en menor medida que los sujetos control. En el 12,20% de la muestra de pacientes DMD, observamos problemas significativos. En el resto de pacientes DMD, se observó tendencia a falta de atención visual y poca destreza de reconocimiento emocional, que podría generar ansiedad social por la falta de habilidades sociales (se describe en el apartado de percepción de los padres). En los pacientes DMB, las conductas de

respuesta fueron impulsivas, observándose dificultades de carácter leve para reconocer emociones. En referencia a la edad, en los grupos 0, 1 y 2 las puntuaciones siguieron una distribución ascendente, a mayor edad de los pacientes, menores dificultades.

Haciendo hincapié en la tarea verbal de la teoría de la mente, las disfunciones descritas en párrafos anteriores, en la focalización atencional, la comprensión del lenguaje y las dificultades para imitar, favorecieron en la desfavorable consecución de la tarea en pacientes DMD. En el 12,20% de los pacientes, observamos que tenían dificultades para entender las intenciones de los demás, y en los pacientes con mayor edad, dificultades en la comprensión de la metáfora, la ambigüedad y la inferencia. Los niños a partir de la edad de 4 años empiezan a entender y a practicar el engaño, según Sodian y Frith (1992) pero según Yirmiya (1996), los niños con autismo tienen problemas para engañar y para entender que les están engañando. En el resto de pacientes DMD se observaron dificultades de carácter leve. En la tarea contextual de Teoría de la mente, dado que no es de componente verbal, los pacientes DMD consiguieron mejores puntuaciones.

A nivel neuro-anatómico, en la cognición social intervienen áreas cortico-subcorticales posteriores para el reconocimiento visual, áreas temporales para el reconocimiento facial y comparación de estímulos guardados, junto a áreas frontales. Aunque también podrían intervenir los circuitos cerebro-cerebelosos, ya que citando Guell et al. (2015), el cerebelo tiene un papel relevante en habilidades metalingüísticas. Apoyando ésta idea, en estudios sobre conectividad funcional, Buckner et al. (2008); Mars et al. (2012) estudiaron la teoría de la mente según datos de fMRI y tareas cognitivas. Éstos describieron activas las regiones prefrontales mediales, el lóbulo parietal posterior medial (posterior corteza cingulada y retroesplénica), regiones temporales anteriores y el lóbulo temporal medial, al realizar éstas tareas. Otros autores, incluyeron la porción superior del lóbulo parietal (precuneus) y la circunvolución temporal media y anterior, Mar (2010) y Henry et al. (2016) identificaron ésta red como una red

general de teoría de la mente.

#### *1.1.9. Objetivos generales. Signos conductuales.*

La semiología en los pacientes es de especial relevancia para entender cómo se están desarrollando los procesos y las funciones. Durante el proceso de maduración pueden aparecer errores que se pueden cometer por impulsividad, intrusiones que se pueden dar por la falta de atención o perseveraciones por procesos inmaduros.

En las pruebas atencionales, los pacientes DMB tuvieron conductas de falta de control de impulsos e inhibitorios. En los pacientes DMD, se observaron errores por disfunción atencional. En las pruebas para estudiar la atención alternante, los pacientes DMD y DMB del grupo 1, obtuvieron mayor cantidad de errores que el grupo control, por falta de control inhibitorio y pérdida de regla.

En las pruebas de memoria, test TAVECI, los pacientes DMD evocaron mayor cantidad de falsos positivos, que los sujetos control. Los pacientes DMB perseveraron e introdujeron más intrusiones que los sujetos control. En las tareas de memoria visoespacial, observamos mayor cantidad de omisiones y errores por disfunción mnésica en los pacientes DMD que en los sujetos control.

En las pruebas para medir procesos de flexibilidad e inhibitorios, los pacientes DMD obtuvieron resultados inferiores a los sujetos control por disfunción atencional y/o lingüística, y los DMB obtuvieron mayor cantidad de errores por fallos en el control inhibitorio e impulsividad.

En las pruebas para valorar FFEE en los pacientes DMB observamos mayor cantidad de errores cometidos por impulsividad que en los sujetos control. Siendo los pacientes del grupo 1 los que obtuvieron peores puntuaciones. Los pacientes DMD alcanzaron mayor cantidad de omisiones que los sujetos control.

#### *1.1.10. Objetivos generales. Velocidad de procesamiento.*

Debemos tener en cuenta que en el lóbulo frontal la cantidad de mielinización, aumenta linealmente de los 4 a los 13 años, y no se completa hasta la edad adulta. Como ya describimos en los primeros capítulos, se sabe que la

diferenciación y división de la corteza prefrontal en capas no finaliza hasta los 4 años aproximadamente, que el volumen de sustancia blanca prefrontal no cesa de aumentar durante la infancia y adolescencia, que el volumen de la sustancia gris del lóbulo frontal aumenta hasta la adolescencia, disminuyendo a partir de ahí y, que la poda sináptica es mucho más tardía en las cortezas dorsolaterales que en otros lugares. Es por ello que durante la valoración hemos tenido en cuenta la maduración de la sustancia blanca.

El tiempo utilizado en las tareas nos sirvió para medir y cuantificar las diferencias de los grupos de pacientes y el grupo control, así como el tiempo cognitivo que utilizaban en la consecución de las tareas. Los pacientes DMD utilizaron el mismo tiempo en la copia que los sujetos control, aunque debido a la disfunción atencional y mnésica el tiempo utilizado disminuyó en el recobro de información a corto y largo plazo. Se vieron resultados distintos en los pacientes DMB, en copia utilizaban menos tiempo que los sujetos control, así como en memoria inmediata y diferida, debido a la impulsividad.

En el Test 5 dígitos, en las cuatro subpruebas, los pacientes DMD obtuvieron puntuaciones medias mayores que los sujetos control. Los pacientes DMB lograron mayores medias que los sujetos control, especialmente en la subprueba de elección, por las dificultades en el control inhibitorio e impulsividad.

El tiempo utilizado en el Test Torre de Londres, fue mayor en los pacientes DMB que en los sujetos control, debido a la impulsividad en el inicio, a la falta de planificación y en ocasiones, a la pérdida de regla. Los sujetos control revisaban la tarea, mientras que en los pacientes DMD y DMB no se observaron conductas de revisión. En el mismo test, tuvimos en cuenta el tiempo total de errores cometidos (test Torre de Londres), los sujetos control entendieron las condiciones de la tarea, y no presentaron errores en la ejecución. Los pacientes DMD presentaron errores, aumentando el tiempo de la tarea. Los pacientes DMD en menor medida.

A nivel de arquitectura neuronal, Doorenweerd et al. (2014), observaron en los pacientes DMD que el total del volumen cerebral, el volumen de materia gris

y la anisotropía fraccional de materia blanca era menor, así como mayor media de materia blanca y difusividad radial que los controles sanos, que podría explicar la velocidad de procesamiento enlentecida. En algunos estudios se consideró una posible atrofia cerebral en los pacientes DMD, en nuestro estudio, aunque no podemos concluir, los resultados orientan a un proceso madurativo disfuncional como reportaron Angelini y Pinzan (2019), en su estudio sobre las diferencias morfológicas y microestructurales globales en el cerebro de los pacientes con DMD, que sugerían que estas diferencias surgían de una maduración cerebral alterada más que de una atrofia.

#### *1.1.11. Estudio de pacientes de 3 a 4 años y 11 meses mediante Bateria cognitiva Bayley-II.*

El inicio de la posible patología cognitiva es transcendental. Aunque la muestra no es significativa y no podemos extrapolar los resultados, en los pacientes observamos dificultades en la comprensión y expresión del lenguaje en mayor medida que en los sujetos control, con menores puntuaciones en la expresión. Como se puede observar en los resultados, los pacientes no padecían aún patología motora gruesa.

Conocer el inicio de la patología cognitiva en edad temprana, nos ayudaría a entender cómo acontecen las funciones y procesos cognitivos. Por ello, creemos que es de especial interés el estudio de los pacientes en los primeros años de vida. Al conocer el perfil en edades tempranas, se podrían diagnosticar antes a los pacientes y se podría estimular, conociendo los datos en pacientes en etapas de desarrollo más avanzadas.

## **2. Objetivos específicos. Valoración de pacientes categorizados por exones. Expresión de la proteína a nivel cerebral.**

Según el equipo de Daoud (2009), las manifestaciones neurobiológicas en la DMD se deberían en parte a la pérdida de distrofina de longitud completa (dp427) e isoformas de distrofina truncada (dp260, dp140 y dp71) en el cerebro. Estas isoformas derivan de promotores alternativos específicos del cerebro que utilizan exones específicos como el dominio N-terminal y son los siguientes: exón

1 para dp427, exón 30 para dp260, exón 45 para dp140 y exón 63 para dp71. En la literatura científica se estudian las habilidades cognitivas generales utilizando pruebas de CI, en la muestra, usamos la prueba Test de Raven para comparar 3 grupos de pacientes según carga genética. Debido a que faltan datos del exón o exones afectados de uno de los pacientes, aunque se sabía que tenía una mutación codón stop y un diagnóstico de DMD, no pudimos analizar los datos y clasificar en una de las muestras en este apartado. Por tanto, la N = 59.

Chamova et al. (2013) encontraron diferencia en el rendimiento cognitivo en pacientes con una isoforma de distrofina presuntamente intacta Dp140 frente a pacientes en los que se predijo que esta isoforma estaba ausente en el cerebro. Los datos mostraron una diferencia significativa en las habilidades cognitivas generales entre pacientes con una isoforma Dp140 intacta y pacientes cuya delección se predijo que presentarían ausencia de Dp140. La muestra de pacientes con ausencia de Dp140, se desempeñaron peor en las pruebas específicas que miden la memoria verbal, las funciones ejecutivas y la atención en comparación con la población con la isoforma intacta.

En la muestra, analizamos los pacientes DMD/DMB con afectación corriente abajo del exón 30 (isoformas de proteína truncada dp 427, dp 260). La muestra estaba representada por 20 pacientes y 17 sujetos control. Los resultados medios en esta prueba fueron inferiores en los pacientes que, en los sujetos control, aumentando las medias estimadas según la edad.

En segundo lugar, analizamos los pacientes DMD/DMB con afectación corriente abajo del exón 45 (isoformas de proteína truncada dp 140). La muestra estaba constituida por 27 pacientes y 25 sujetos control. Las puntuaciones medias de los pacientes fueron inferiores siendo las puntuaciones más altas las de los sujetos control. Las medias estimadas aumentaron según la edad.

Por último, analizamos los pacientes DMD/DMB con afectación corriente abajo del exón 63 (isoformas de proteína truncada dp 71). La muestra constituía 12 pacientes y 12 sujetos control. Los valores medios de los pacientes fueron inferiores a los de los sujetos control. Las medias estimadas aumentaron según la

edad.

Como describimos en el capítulo 2, la ausencia de isoformas específicas de distrofina en el cerebro, detectado en individuos con mutaciones posteriores al exón 45, afecta el desarrollo cerebral, encontrándose un menor volumen de materia gris y la alteración de sustancia blanca. En nuestra muestra, los pacientes con distrofinopatías con afectación corriente abajo del exón 30 (exón 1 a 30) obtuvieron valores medios superiores a los pacientes con afectación corriente abajo del exón 45 (exón 31 al 45). Los pacientes con afectación corriente abajo del exón 45 (exón 31 al 45) obtuvieron valores medios más altos que los pacientes con afectación corriente abajo del exón 63 (exón 46 al 63) que obtuvieron los resultados medios más bajos en toda la muestra. En las investigaciones de Moizard et al. (1998), Anderson et al. (2002), Giliberto et al. (2004) y Taylor et al. (2010) describieron que los pacientes con mutaciones que afectaban a la porción distal del gen de la distrofina parecían tener un mayor riesgo de retraso mental que los pacientes con otras mutaciones genéticas, teorías que concuerdan con nuestros resultados.

### **3. Objetivos específicos. Antecedentes familiares.**

En nuestra muestra de 60 pacientes había 18 pacientes con afectación de origen familiar, en los que las madres eran portadoras y 42 pacientes fueron diagnosticados de novo. Los resultados indicaron que, en nuestra muestra, padecer la patología de origen familiar no condicionaba la capacidad cognitiva de los pacientes.

### **4. Objetivos específicos. Tipo de mutación.**

Distribuimos la muestra según el tipo de mutación que padecían los pacientes, específicamente por delección (N = 39), mutación (N = 15) y, duplicación (N = 6). En los resultados no se mostraron datos significativos. Por tanto, en nuestra muestra, no hubo diferencia significativa.

### **5. Objetivos específicos. Funcionalidad motora y CI.**

En la muestra de pacientes DMD, n = 11 de los pacientes eran usuarios con

---

silla de ruedas y n = 49 seguían deambulando. Los pacientes que acudieron con silla lograron puntuaciones medias más bajas que los sujetos control, aunque no encontramos diferencias entre los pacientes DMD que deambulaban y los pacientes DMD que no deambulaban.

## **6. Objetivos específicos. Conducta y emoción.**

Ricotti et al. (2016), en un estudio en el que se valoró la sintomatología emocional y conductual de los pacientes DMD utilizando la escala CBCL de problemas sociales, con una cohorte de 87 pacientes DMD, se informó que alrededor de una cuarta parte (n = 21) presentaba rasgos ansiosos y/o depresivos (internalización de problemas), y aproximadamente 13 pacientes de la muestra, puntuaron en el rango clínico para externalizar problemas de comportamiento (pacientes con conductas agresivas, hiperactivas y/o desobedientes). Los rasgos clínicos eran comunes en pacientes con mutaciones en el extremo 30 del gen. Se informó que el 37% de la muestra no tenía síntomas psiquiátricos.

En la muestra, utilizamos la escala CBCL y la escala Chexi para valorar las emociones y conductas de los pacientes, así como la consciencia de la enfermedad. Los padres informaron que la clínica observada era tanto de externalización como de internalización. Se percibieron valores más altos en conductas agresivas, posiblemente por la frustración, seguidas de ansiedad, introversión y somatización. En referencia a las dificultades atencionales, los padres relataron problemas en mayor medida en pacientes DMB que en pacientes DMD, comparados con el grupo control. En los resultados se observó que había diferencias en las puntuaciones según la edad. Las puntuaciones medias fueron más altas en el grupo 1 (7 a 11 años) en problemas de conducta antisocial y en el grupo 2 (12 a 16 años) en introversión, somatización, problemas somáticos, problemas de pensamiento y, agresividad. Deberíamos tener en cuenta estos datos, ya que estos rasgos si se dan por un tiempo prolongado, pueden desencadenar en una patología psiquiátrica. El 10% de los pacientes DMD de la muestra padecían trastorno obsesivo compulsivo.

En cuanto a la escala Chexi, según informaron los familiares, el grupo 2 obtuvo mayores medias que el grupo 1 y 0 en memoria de trabajo, planificación y, regulación. Podemos concluir con estos resultados que los familiares percibieron mayor disfuncionalidad en éstos procesos cognitivos. El grupo 1, obtuvo medias superiores en impulsividad.



# **Capítulo 7.**

# **Conclusiones**



La enfermedad de Duchenne es una patología catalogada dentro de las enfermedades consideradas raras. Con los datos genéticos disponibles, hicimos un análisis descriptivo de la clínica a nivel mutacional, ya que los grupos no se podían comparar por la variabilidad de la muestra. La cuantía de la muestra es un valor para recalcar, siendo hasta el momento el primer estudio cognitivo a nivel nacional.

El perfil cognitivo de pacientes DMD, hasta el momento descrito por los diferentes grupos de investigación referenciados en el capítulo 3, es de: déficit de atención, déficit de lenguaje (expresivo y receptivo), déficit de cognición espacial, déficit de memoria y déficit en funciones ejecutivas. En los pacientes DMB, describen un fenotipo cognitivo menos homogéneo que el observado en los pacientes DMD, con alta incidencia de dificultades de aprendizaje (aunque en menor medida que los DMD), junto a rasgos de autismo, problemas de comportamiento y problemas atencionales.

Los resultados obtenidos en esta investigación reafirman las conclusiones

de Battini et al. (2018), confirmando que algunos procesos cognitivos a menudo pueden ser disfuncionales en niños DMD/DMB sin discapacidad intelectual.

1. En un primer estudio general de la capacidad cognitiva, observamos que el 12,20% (5/41) de los pacientes DMD obtuvieron valores inferiores a la media, padeciendo una disfunción cognitiva más severa y, el 87,80% de pacientes DMD, presentaron cociente intelectual por encima de la media.
2. El estudio de la semiología cognitiva debida a la ausencia de isoformas específicas de distrofina en el cerebro nos ha llevado a discernir que en esta muestra el marcador cognitivo más sensible es de origen posterior. Describimos los signos y síntomas clínicos más característicos en los pacientes DMD de la muestra presentada.
3. Desde los primeros años de vida se observa disfuncionalidad para entender el medio externo y un rastreo visual y auditivo poco eficiente, con fallos para coordinar los estímulos y las respuestas.
4. En referencia a los procesos atencionales, la atención focalizada es disfuncional quedando, posiblemente, los demás procesos mermados de forma secundaria.
5. La atención para material presentado por la vía sensorial auditiva es más deficiente que el presentado visualmente, observando menor capacidad para mantener la regla y mayor cantidad de omisiones.
6. A nivel visoespacial, la disfunción se daría en procesos como la orientación y direccionalidad, que posiblemente de forma secundaria afecta al procesamiento global para ver líneas, a la integración de formas, a la percepción espacial y a la comprensión y expresión del material espacial.
7. En cuanto al proceso mnésico, en vías de presentación visual los pacientes tendrían mayores dificultades para codificar y discriminar material espacial, dificultades para aprender detalles visuales y la

ubicación de éstos, así como dificultades para reconocer caras, observando altas tasas de olvido; en vía de presentación auditiva, disfunción para codificar información, con un span de memoria escaso, observando semiología de perseveración; en proceso mnésico de componente visual-práxico, orientación deficiente y fallos mnésicos para evocar la ubicación de detalles, así como omisión de éstos.

8. En el procesamiento del lenguaje observamos que el inicio y mantenimiento de las conductas verbales es escaso; en cuanto a la fonología, ya en los primeros años se observa un menor reconocimiento de la estructura de los sonidos en las palabras y menor manipulación de fonemas mentalmente, así como dificultades para entender segmentos de palabras con representación visual.
9. Las funciones ejecutivas, se ven disfuncionalidades para material verbal, como menor fluidez verbal, así como para planificar, monitorizar tareas y autorregular procesos de aprendizaje.
10. Por otra parte, la cognición social, en la que se observa poco interés y fallos en el reconocimiento emocional, aunque no en el contextual.
11. En los pacientes DMB, se observa impulsividad y desinhibición cognitiva y conductual que, afecta a todos los procesos y funciones cognitivas, observando semiología de intrusiones y perseveraciones.
12. El tiempo cognitivo es un factor determinante en estos pacientes y, la falta de control de interferencias merma el buen funcionamiento de los procesos y funciones cognitivas.
13. La patología cognitiva sería propia de la enfermedad y no debida a otras patologías primarias como el TDA/H o TEA. Aunque los pacientes cumplen requisitos de éstas dos enfermedades, habría procesos deficitarios que no quedarían explicados por el diagnóstico de TDA/H o TEA.
14. En cuanto a la categorización por exones, los pacientes con mayor

afectación son los pacientes con afectación corriente abajo del exón 63 (exón 46 a 63).

15. Padecer la patología de origen familiar no condiciona la capacidad cognitiva de los pacientes.
16. No hay relación significativa entre la patología y el tipo de mutación que presentan los pacientes.
17. No hay diferencias significativas a nivel cognitivo entre los pacientes DMD que deambulan y los que no.
18. Los pacientes DMD/DMB presentan clínica de externalización y de internalización, según los padres. El 10 % de la muestra DMD padece trastorno obsesivo compulsivo. En cuanto a dificultades cognitivas informadas por los padres, presentan dificultades en memoria de trabajo, planificación y regulación, así como mayor impulsividad.

#### CONSIDERACIONES

- El seguimiento cognitivo de éstos pacientes se ha llevado a cabo desde el año 2014, observando y analizando la muestra para una mayor comprensión de la clínica.
- La muestra de pacientes de la que disponemos es de un total de 130 pacientes. Este estudio es la primera fase de valoración, aunque los resultados de los pacientes ya valorados de la segunda fase van en concordancia con la primera muestra estudiada.
- Al terminar las valoraciones se han entregado informes a los clínicos y familiares para un mayor conocimiento de la clínica cognitiva, así como para un mejor abordaje de ésta, estando en contacto con los rehabilitadores de los pacientes.
- Los signos cognitivos han servido para incrementar el conocimiento de los clínicos sobre los diferentes tipos de paciente así como para valorar

con mayor eficacia la funcionalidad del paciente.

- Se han planteado junto a la especialista en Neuropediatría, los posibles tratamientos farmacológicos, estimulantes y no estimulantes, estudiando la individualidad de cada caso.
- Se ha valorado a pacientes en transición a consultas externas de adultos, con un análisis más amplio de la clínica para futuras investigaciones.

Parte de este estudio está financiado por la Asociación Duchenne Parent Project España.



# **Capítulo 8.**

# **Referencias**



- Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B., & Bushby, K. (2016). The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, *53*(3), 145–151.
- Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J. C., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J., & Den Dunnen, J. T. (2006). Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle & Nerve*, *34*(2), 135–144.
- Adams, R. D., & Victor, M. (2011). *Principios de neurología*. McGraw-Hill.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*, 231-239.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews*, *4*, 165-178.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1991). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor,

- “prefrontal” and “limbic” functions. *Progress in Brain research*, 85, 119-146.
- Anderson, S. W., Routh, D. K., & Ionasescu, V. V. (1988). Serial position memory of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 30(3), 328-333.
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., Leventer, R., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., Greenham, M., & Jacobs, R. (2009). Childhood brain insult: can age at insult help us predict outcome? *Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 1), 45-56.
- Angelini, C., & Pinzan, E. (2019). Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12, 1756286419845567.
- Ardila, A. y Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología clínica*. Manual Moderno.
- Ardila, A., Bernal, B. y Rosselli, M. (2016). Área cerebral del lenguaje: Una reconsideración funcional. *Revista de Neurología*, 62(3), 97-106.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K. W. Spence (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, Vol. 2 (p. 89-195). Academic Press.
- Ayres, A. J., & Robbins, J. (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges*. Western Psychological Services.
- Baddeley, A. D. (1983). Working memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 302(1110), 311-324.
- Baddeley, A. D. (2004). The psychology of memory. In A. D. Baddeley, M. Kopelman, & B. A. Wilson (Eds.), *The essential handbook of memory disorders for clinicians* (p. 1-13). John Wiley & Sons.
- Baddeley, A. D. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4), 136-140.
- Ballesteros, S. y Reales, J. M. (2000). Atención y memoria implícita. *Revista Antrophos*, 189, 150-159.

- Battini, R., Chieffo, D., Bulgheroni, S., Piccini, G., Pecini, C., Lucibello, S., Lenzi, S., Moriconi, F., Pane, M., Astrea, G., Baranello, G., Alfieri, P., Vicari, S., Riva, D., Cioni, G., & Mercuri, E. (2018). Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. *Neuromuscular disorders*, *28*(2), 122–128.
- Berger, K. S. (2007). *Psicología del Desarrollo. Infancia y adolescencia*. Ed. Médica Panamericana.
- Berk, L. E. (1999). *Desarrollo del niño y el adolescente*. Pearson.
- Billard, C., Gillet, P., Barthez, M., Hommet, C., & Bertrand, P. (1998). Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *40*(1), 12–20.
- Bladen, C. L., Salgado, D., Monges, S., Foncuberta, M. E., Kekou, K., Kosma, K., Dawkins, H., Lamont, L., Roy, A. J., Chamova, T., Guerguelcheva, V., Chan, S., Korngut, L., Campbell, C., Dai, Y., Wang, J., Barišić, N., Brabec, P., Lahdetie, J., Walter, M. C., ... Lochmüller, H. (2015). The treat-NMD DMD Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Human Mutation*, *36*(4), 395–402.
- Bourgeois, M. L. (2015, March). Guillaume Duchenne de Boulogne (1806–1875). *Annales Médico-psychologiques, Revue Psychiatrique*, *173*(3), 294-295.
- Brandão, M. L., Zanolini, J. M., Ruiz-Martinez, R. C., Oliveira, L. C. y Landeira-Fernandez, J. (2008). Diferentes patrones de comportamiento de congelación organizados en el gris periacueductal de ratas: asociación con diferentes tipos de ansiedad. *Investigación del Cerebro Conductual*, *188*(1), 1-13.
- Bresolin, N., Castelli, E., Comi, G. P., Felisari, G., Bardoni, A., Perani, D., Grassi, F., Turconi, A., Mazzucchelli, F., & Gallotti, D. (1994). Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, *4*(4), 359–369.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. In A. Kingstone & M.

- B. Miller (Eds.), *Annals of the New York Academy of Sciences: Vol. 1124. The year in cognitive neuroscience 2008* (p. 1–38). Blackwell Publishing.
- Bushby K. M. (1992). Genetic and clinical correlations of Xp21 muscular dystrophy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 15(4), 551–564.
- Butman, J. (2001). La cognición social y la corteza cerebral. *Revista Neurológica Argentina*, 26, 117–122.
- Carretta, D., Santarelli, M., Vanni, D., Carrai, R., Sbriccoli, A., Pinto, F., & Minciacchi, D. (2001). The organisation of spinal projecting brainstem neurons in an animal model of muscular dystrophy. A retrograde tracing study on mdx mutant mice. *Brain Research*, 895(1-2), 213–222.
- Chamova, T., Guergueltcheva, V., Raycheva, M., Todorov, T., Genova, J., Bichev, S., Bojinova, V., Mitev, V., Tournev, I., & Todorova, A. (2013). Association between loss of dp140 and cognitive impairment in Duchenne and Becker dystrophies. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 16(1), 21–30.
- Cohen, H. J., Molnar, G. E., & Taft, L. T. (1968). The genetic relationship of progressive muscular dystrophy (Duchenne type) and mental retardation. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 10(6), 754–765.
- Conrad, R. (1964). Acoustic confusions in immediate memory. *British Journal of Psychology*, 55(1), 75–84.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215.
- Cotton, S. M., Voudouris, N. J., & Greenwood, K. M. (2005). Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: Further results from a meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(4), 257–265.
- Cotton, S., Voudouris, N. J., & Greenwood, K. M. (2001). Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: Full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(7), 497–501.

- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S., & Press, G. A. (2000). Normal brain development and aging: Quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216(3), 672–682.
- Cowan, N (1997), *Attention and memory: an integrated framework*. Oxford University Press.
- Craik, F. I., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671-684.
- Cruz, J. S. y Magallanes, J. S. (2012). Memoria verbal en niños de 4 a 6 años de edad y su relación con el desarrollo de habilidades escolares. *EduPsykhé: Revista de Psicología y Psicopedagogía*, 11(1), 3-20.
- Cubelli, R., Marchetti, C., Boscolo, G. y Della Sala, S. (2000). Cognición en acción: prueba de un modelo de apraxia de extremidades. *Cerebro y Cognición*, 44(2), 144-165.
- Cummings, J. L. (1985). *Clinical neuropsychiatry*. Allyn & Bacon.
- Cyrulnik, S. E., & Hinton, V. J. (2008). Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 486–496.
- Dahms, C., Brodoehl, S., Witte, O. W., & Klingner, C. M. (2020). The importance of different learning stages for motor sequence learning after stroke. *Human Brain Mapping*, 41(1), 270–286.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848–13853.
- Daoud, F., Angeard, N., Demerre, B., Martie, I., Benyaou, R., Leturcq, F., Cossée, M., Deburgrave, N., Saillour, Y., Tuffery, S., Urtizberea, A., Toutain, A., Echenne, B., Frischman, M., Mayer, M., Desguerre, I., Estournet, B., Réveillère, C.,

- Penisson-Besnier, Cuisset, J. M., ... Chelly, J. (2009). Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. *Human Molecular Genetics*, 18(20), 3779–3794.
- Darras, B. T., Urion, D. K., & Ghosh, P. S. (2000). Dystrophinopathies. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
- de Asis-Cruz, J., Bouyssi-Kobar, M., Evangelou, I., Vezina, G., & Limperopoulos, C. (2015). Functional properties of resting state networks in healthy full-term newborns. *Scientific Reports*, 5(1), 1-15.
- de Moura, M. C., Do Valle, L. E., Resende, M. B., & Pinto, K. O. (2010). Visuospatial attention disturbance in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(2), e10–e15.
- Diamond, A. (2002). Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: Cognitive functions, anatomy, and biochemistry. In D. Stuss, & R. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (p. 466-503). Oxford University press.
- Dolcos, F., Iordan, A. D., & Dolcos, S. (2011). Neural correlates of emotion–cognition interactions: A review of evidence from brain imaging investigations. *Journal of Cognitive Psychology*, 23, 669-694.
- Donders, J., & Taneja, C. (2009). Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 15(3), 295–304.
- Doorenweerd, N., Mahfouz, A., van Putten, M., Kaliyaperumal, R., T' Hoen, P., Hendriksen, J., Aartsma-Rus, A. M., Verschuuren, J., Niks, E. H., Reinders, M., Kan, H. E., & Lelieveldt, B. (2017). Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Scientific Reports*, 7(1), 12575.

- Doorenweerd, N., Straathof, C. S., Dumas, E. M., Spitali, P., Ginjaar, I. B., Wokke, B. H., Schrans, D. G., van den Bergen, J. C., van Zwet, E. W., Webb, A., van Buchem, M. A., Verschuuren, J. J., Hendriksen, J. G., Niks, E. H., & Kan, H. E. (2014). Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Neurology*, 76(3), 403–411.
- Dubowitz, V., & Crome, L. (1969). The central nervous system in Duchenne muscular dystrophy. *Brain: A Journal of Neurology*, 92(4), 805–808.
- Duque P. (2013). *Función mnésica. Máster en Neuropsicología Pediátrica*. Universidad Pablo de Olavide.
- Eichenbaum, H. (2004). *Neurociencia cognitiva de la memoria*. Ariel Publicaciones.
- Elman, J. L., Bates, E., Johnson, M. H., Karmiloff-Smith, A., Parisi, D., & Plunkett, K. (1996). *Rethinking innateness: A connectionist perspective on development*. MIT Press.
- Emery A. (2001). Duchenne muscular dystrophy or Meryon's disease. *Lancet*, 357(9267), 1529.
- Emery A. E. (1991). Population frequencies of inherited neuromuscular diseases a world survey. *Neuromuscular Disorders*, 1(1), 19–29.
- Emery, A. E., Muntoni, F. y Quinlivan, R. C. (2015). *Distrofia muscular de Duchenne*. OUP Oxford.
- Etchepareborda, M. C. y Abad-Mas, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Revista de Neurología*, 40(1), 79-83.
- Eustache, F. (1996). *La mémoire: Neuropsychologie clinique et modèles cognitifs*. De Boeck Supérieur.
- Falzarano, M. S., Scotton, C., Passarelli, C., & Ferlini, A. (2015). Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules*, 20(10), 18168–18184.
- Federación, A. S. E. M. (2012). Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (en línea). [https://www.asem-esp.org/que-son-las-](https://www.asem-esp.org/que-son-las)

enm/

- Feldman, R. S., Olgún, V. C., Acosta, M. G. y Hoyos, M. T. A. (2008). *Desarrollo en la infancia*. Pearson Ed.
- Fischer, K. W., & Rose, S. P. (1996). Dynamic growth cycles of brain and cognitive development. In R. W. Thatcher, G. R. Lyon, J. Rumsey, & N. Krasnegor (Eds.), *Developmental neuroimaging: Mapping the development of brain and behavior* (p. 263–279). Academic Press.
- Fitch, W. T., Hauser, Marc D., & Chomsky, N (2005). The evolution of the language faculty: Clarifications and implications. *Cognition*, 97, 179-210.
- Fortin, C., & Rousseau, R. (2015). *Psychologie cognitive: Une approche de traitement de l'information*. PUQ.
- Fransson, P., Skiöld, B., Horsch, S., Nordell, A., Blennow, M., Lagercrantz, H., & Aden, U. (2007). Resting-state networks in the infant brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(39), 15531–15536.
- Fresquet, J. L. (2005). Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación. CSIC-Universidad de Valencia.
- Gallardo, J. (2008). La inervación sensitiva segmentaria. Dermatomas, miotomas y esclerotomas. *Revista Chilena de Anestesia*, 37, 26-38.
- García, M. F., León, L. A., & Cardenas, F. P. (2009). Redundancia de la Información visual en el condicionamiento aversivo: Papel del colículo superior. *Summa Psicológica*, 16, 7-8.
- García-Molina, A., Enseñat-Cantalops, A., Tirapu-Ustárrroz, J. y Roig-Rovira, T. (2009). Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Revista de Neurología*, 48(8), 435-440.
- Gathercole, S. E. (1998). The development of memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39(1), 3-27.

- Giedd J. (1999). Brain development, IX: human brain growth. *The American Journal of Psychiatry*, 156(1), 4.
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 77-85.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179.
- Goldberg, E. (2002). *The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind*. Oxford University Press.
- Henry, J. D., Von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28-39.
- Hernández-Muela, S., Mulas, F. y Mattos, L. (2004). Plasticidad neuronal funcional. *Revista de Neurología*, 38(1), 58-68.
- Hinton, V. J., De Vivo, D. C., Nereo, N. E., Goldstein, E., & Stern, Y. (2000). Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology*, 54(11), 2127–2132.
- Hinton, V. J., De Vivo, D. C., Nereo, N. E., Goldstein, E., & Stern, Y. (2001). Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of duchenne muscular dystrophy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(1), 45–54.
- Hinton, V. J., Fee, R. J., De Vivo, D. C., & Goldstein, E. (2007). Poor facial affect recognition among boys with duchenne muscular dystrophy. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(10), 1925–1933.
- Hinton, V. J., Nereo, N. E., Fee, R. J., & Cyrulnik, S. E. (2006). Social behavior problems in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of*

- Developmental and Behavioral Pediatrics*, 27(6), 470–476.
- Hoche, F., Guell, X., Sherman, J. C., Vangel, M. G., & Schmahmann, J. D. (2016). Cerebellar Contribution to Social Cognition. *Cerebellum (London, England)*, 15(6), 732–743.
- Hoffman, E. P., Brown, R. H., Jr, & Kunkel, L. M. (1987). Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 51(6), 919–928.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (2004). *Brain and visual perception: the story of a 25-year collaboration*. Oxford University Press.
- Ibañez-Alfonso, J., Del Barco, A., Romaguera, E., y Del Olmo A., (2020). *Neuropsicología del daño cerebral sobrevenido por ictus y TCE*. Ed. Síntesis.
- Illingworth, R. S. y Albaladejo, M. B. (1983). *El desarrollo infantil en sus primeras etapas: Normal y patológico*. Editorial Médica y Técnica.
- Itoh, K., Jinnai, K., Tada, K., Hara, K., Itoh, H., & Takahashi, K. (1999). Multifocal glial nodules in a case of Duchenne muscular dystrophy with severe mental retardation. *Neuropathology*, 19(3), 322-327.
- Jacobson, M. (1969). Development of specific neuronal connections. *Science*, 163(3867), 543–547.
- Jagadha, V., & Becker, L. E. (1988). Brain morphology in Duchenne muscular dystrophy: A Golgi study. *Pediatric Neurology*, 4(2), 87–92.
- Junqué, C. y Barroso, J. (1995). *Neuropsicología*. *Psicothema*, 7(1), 233-235.
- Kandel, E. (2013). *La era del inconsciente*. Paidós Ibérica.
- Kandel, E. R., Barberán, G. S., & Gumpert, I. V. (2013). *La era del inconsciente: la exploración del inconsciente en el arte, la mente y el cerebro*. Paidós.
- Kandel, S. y Schwartz, J. H. Jessell (2000) *Principios de neurociencia. Parte I Neurología de la conducta*. Editorial McGraw–Hill Interamericana.
- Kaplan, N. (2007). La teoría de la valoración: un desarrollo de los estudios sobre la evaluación en el lenguaje. *Análisis del discurso ¿Por qué y para qué?*

- Knudsen E. I. (2007). Fundamental components of attention. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 57–78.
- Knuesel, I., Mastrocola, M., Zuellig, R. A., Bornhauser, B., Schaub, M. C., & Fritschy, J. M. (1999). Short communication: altered synaptic clustering of GABAA receptors in mice lacking dystrophin (mdx mice). *The European Journal of Neuroscience*, 11(12), 4457–4462.
- Kolb B. y Whishaw, I. Q. (2005). *Neuropsicología humana*. Ed. Médica Panamericana.
- Kosslyn, S., & Smith, E. (2008). *Cognitive processes: neural models and bases*. Ed. Pearson.
- Krasowska, E., Zabłocki, K., Górecki, D. C., & Swinny, J. D. (2014). Aberrant location of inhibitory synaptic marker proteins in the hippocampus of dystrophin-deficient mice: implications for cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *PloS one*, 9(9), e108364.
- Krumm, N., O'Roak, B. J., Shendure, J., & Eichler, E. E. (2014). A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 37(2), 95–105.
- Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2013). Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychological Bulletin*, 139(4), 870-900.
- Lázaro, A. y Berruezo, P. P. (2009). La pirámide del desarrollo humano. *Revista Iberoamericana de Psicomotricidad y Técnicas Corporales*, 34(9), 2.
- Lázaro, A., Palomero, J. E. y Fernández, M. R. (2000). La psicomotricidad y su desarrollo en el umbral del siglo XXI. *Revista Interuniversitaria de Formación del Profesorado*, 37, 15-20.
- Le Boulch, J. (1983). 1981. *El desarrollo psicomotor del nacimiento a los seis años*. Doñate.
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008).

- Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage*, 40(3), 1044–1055.
- Lederfein, D., Levy, Z., Augier, N., Mornet, D., Morris, G., Fuchs, O., Yaffe, D., & Nudel, U. (1992). A 71-kilodalton protein is a major product of the Duchenne muscular dystrophy gene in brain and other nonmuscle tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(12), 5346–5350.
- Lee, J. S., Pfund, Z., Juhász, C., Behen, M. E., Muzik, O., Chugani, D. C., Nigro, M. A., & Chugani, H. T. (2002). Altered regional brain glucose metabolism in Duchenne muscular dystrophy: a pet study. *Muscle & Nerve*, 26(4), 506–512.
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297.
- Lidzba, K., & Krägeloh-Mann, I. (2005). Development and lateralization of language in the presence of early brain lesions. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(11), 724-724.
- Marr, D. (2010). *Vision: A computational investigation into the human representation and processing of visual information*. MIT press.
- Mars, R. B., Neubert, F. X., Noonan, M. P., Sallet, J., Toni, I., & Rushworth, M. F. (2012). On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 189.
- Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A y Ostrosky-Solís, F. (2007). Evaluación neuropsicológica infantil. *Manual Moderno*.
- Mehler M. F. (2000). Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. Brain research. *Brain Research Reviews*, 32(1), 277–307.
- Mendell, J. R., Goemans, N., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Berry, K., Shao, J., Kaye, E. M., Mercuri, E., & Eteplirsén Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network (2016). Longitudinal effect of eteplirsén versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of*

*Neurology*, 79(2), 257–271.

Mento, G., Tarantino, V., & Bisiacchi, P. S. (2011). The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(8), 1359–1377.

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202.

Muntoni, F., Torelli, S., & Ferlini, A. (2003). Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet, Neurology*, 2(12), 731–740.

Narbona, J. (2006). El lenguaje del niño y sus trastornos. *Neurología pediátrica*. Panamericana.

Narbona, J. y Crespo-Eguilaz, N. (2012). Plasticidad cerebral para el lenguaje en el niño y el adolescente. *Revista de Neurología*, 54, S127–S130.

Nascimento Osorio, A., Medina Cantillo, J., Camacho Salas, A., Madruga Garrido, M., & Vilchez Padilla, J. J. (2019). Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 34(7), 469–481.

Obler, L. K., & Gjerlow, K. (2001). *El lenguaje y el cerebro*. Ediciones AKAL.

Ogasawara A. (1989). Downward shift in IQ in persons with Duchenne muscular dystrophy compared to those with spinal muscular atrophy. *American Journal of Mental Retardation*, 93(5), 544–547.

Oldham, S., & Fornito, A. (2019). The development of brain network hubs. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 36, 100607.

Olivé, M. L. P. (2001). Neurobiología del desarrollo temprano. *Contextos Educativos. Revista de Educación*, 4, 79-94.

Owens, R. E. (2006). *Development of communication, language, and speech. Human communication disorders: an introduction*. Pearson, Allyn & Bacon.

- Pane, M., Lombardo, M. E., Alfieri, P., D'Amico, A., Bianco, F., vasco, G., Piccini, G., Mallardi, M., Romeo, D. M., Ricotti, V., Ferlini, A., Gualandi, F., Vicari, S., Bertini, E., Berardinelli, A., & Mercuri, E. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: Phenotype-genotype correlation. *The Journal of Pediatrics*, *161*(4), 705–709.
- Papalia, D. E., Olds, S. W., Feldman, R. D., Bari, S. M. O., & Sierra, G. E. P. (2009). *Psicología del desarrollo: De la infancia a la adolescencia*. Ed. McGraw-Hill.
- Pardo (2013). *Valoración de Función mnésica. Máster en Neuropsicología. Pediatría*. Universidad Pablo de Olavide.
- Pelphery, K., Adolphs, R. & Morris, J. P. (2004). Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism. *Mental Retardations and Developmental Disabilities*, *10*, 259-271.
- Pérez, J. A. P. y Capilla, A. (2008). *Neuropsicología infantil*. Ed. Síntesis.
- Piaget, J. (1952). The origins of intelligence in children (M. Cook, Trans.). International University Press.
- Piaget, J. (1981). La teoría de Piaget. *Infancia y aprendizaje*, *4*(sup. 2), 13-54.
- Pineda, D. A., Merchán, V., Rosselli, M., & Ardila, A. (2000). Factorial structure of the executive functions in young university students. *Revista de Neurología*, *31*(12), 1112-1118.
- Portellano J. A. (2007). *Neuropsicología Infantil*. Editorial Síntesis.
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGrawHill.
- Quirós, J. S. O. (1980). *Fundamentos neuropsicológicos en las discapacidades de aprendizaje*. Ed. Médica Panamericana.
- Rains, G. D. y Campos, V. (2004). *Principios de neuropsicología humana*. Ed. McGraw Hill
- Rapaport, D., Passos-Bueno, M. R., Brandão, L., Love, D., Vainzof, M., & Zatz, M. (1991). Apparent association of mental retardation and specific patterns of

- deletions screened with probes cf56a and cf23a in Duchenne muscular dystrophy. *American Journal of Medical Genetics*, 39(4), 437–441.
- Richardson, J. T., Hasher, L., Engle, R. W., Logie, R. H., Stoltzfus, E. R., & Zacks, R. T. (1996). *Working memory and human cognition* (Vol. 3). Oxford University Press.
- Ricotti, V., Mandy, W. P., Scoto, M., Pane, M., Deconinck, N., Messina, S., Mercuri, E., Skuse, D. H., & Muntoni, F. (2016). Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 58(1), 77–84.
- Roldan, E. J., Bouthelier, R. G. y Cortés, E. J. (1982). *Síndromes pediátricos dismorfogénicos*. Capitel editores.
- Rosman N. P. (1970). The cerebral defect and myopathy in Duchenne muscular dystrophy. A comparative clinicopathological study. *Neurology*, 20(4), 329–335.
- Sadaghiani, S., & D'Esposito, M. (2015). Functional characterization of the cingulo-opercular network in the maintenance of tonic alertness. *Cerebral Cortex*, 25(9), 2763-2773.
- Santrock, J. W., Navarro, B., Quintana, S. y Navarro, J. I. (2006). *Psicología del desarrollo: El ciclo vital*. McGraw-Hill.
- Schara, U., Busse, M., Timmann, D., & Gerwig, M. (2015). Cerebellar-dependent associative learning is preserved in Duchenne muscular dystrophy: A study using delay eyeblink conditioning. *PloS One*, 10(5), e0126528.
- Scharager, O. L. (1983). Integración sensorio-perceptivo-motriz y aprendizaje. *Revista Psicomotricidad*, 30, 51-76.
- Scheppele, M., Evans, J. L., & Brown, T. T. (2019). Patterns of structural lateralization in cortical language areas of older adolescents. *Laterality*, 24(4), 450–481.

- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, *121*(4), 561–579.
- Sekiguchi, M., Zushida, K., Yoshida, M., Maekawa, M., Kamichi, S., Yoshida, M., Sahara, Y., Yuasa, S., Takeda, S., & Wada, K. (2009). A deficit of brain dystrophin impairs specific amygdala GABAergic transmission and enhances defensive behaviour in mice. *Brain: a Journal of Neurology*, *132*(1), 124–135.
- Sherrington, C. (1952). *The integrative action of the nervous system*. CUP Archive.
- Smith, E. E., & Kosslyn, S. M. (2008). *Procesos cognitivos: Modelos y bases neurales*. Ed. Pearson.
- Smith, R. A., Sibert, J. R., & Harper, P. S. (1990). Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *32*(6), 519–527.
- Snow, W. M., Anderson, J. E., & Jakobson, L. S. (2013). Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(5), 743–752.
- Sohlberg, M. M. (1989). Remediation of executive function impairments. In M. M. Sohlberg, & C. A. Mateer (Eds.), *Introduction to Cognitive Rehabilitation: Theory and Practice* (p. 233-263). The Guilford Press
- Spreen, O. (1984). *Neuropsicología del desarrollo humano*. Oxford University Press.
- Springer, S. P. y Deutsch, G. (2001). *Cerebro izquierdo. Cerebro derecho*. Ariel Neurociencia.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. Oxford University Press.
- Steele, M., Taylor, E., Young, C., McGrath, P., Lyttle, B. D., & Davidson, B. (2008). Mental health of children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *50*(8), 638–639.
- Stuss, DT y Knight, RT (Eds.). (2013). *Principles of frontal lobe function*. Oxford

University Press.

- Suzuki, Y., Higuchi, S., Aida, I., Nakajima, T., & Nakada, T. (2017). Abnormal distribution of GABAA receptors in brain of duchenne muscular dystrophy patients. *Muscle & Nerve*, 55(4), 591–595.
- Swash, M. (2008). Henry Head and the development of clinical neuroscience. *Brain*, 131(12), 3453-3456.
- Tau, G. Z., & Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 147–168.
- Thangarajh, M., Elfring, G. L., Trifillis, P., McIntosh, J., Peltz, S. W., & Ataluren Phase 2b Study Group (2018). The relationship between deficit in digit span and genotype in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 91(13), e1215–e1219.
- Thul, P. J., Åkesson, L., Wiking, M., Mahdessian, D., Geladaki, A., Ait Blal, H., Alm, T., Asplund, A., Björk, L., Breckels, L. M., Bäckström, A., Danielsson, F., Fagerberg, L., Fall, J., Gatto, L., Gnann, C., Hober, S., Hjelmare, M., Johansson, F., Lee, S., ... Lundberg, E. (2017). A subcellular map of the human proteome. *Science*, 356(6340), eaal3321.
- Tirapu-Ustárrroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T. y Pelegrín-Valero, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de Neurología*, 46(11), 684-692.
- Tirapu-Ustárrroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T. y Pelegrín-Valero, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Revista de Neurología*, 46(12), 742-750.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M. y Pelegrín-Valero, C. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41(8), 475-484.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Pérez-Sayes, G., Erekatxo-Bilbao, M. y Pelegrín-Valero, C. (2007). ¿Qué es la teoría de la mente? *Revista de Neurología*, 44(8), 479-489.

- Tracey, I., Dunn, J. F., & Radda, G. K. (1996). Brain metabolism is abnormal in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. *Brain: A Journal of Neurology*, 119 (3), 1039–1044.
- Treisman, A. (1986). Features and objects in visual processing. *Scientific American*, 255(5), 114-125.
- Trippe, H., Wieczorek, S., Kötting, J., Kress, W., & Schara, U. (2014). Xp21/A translocation: a rarely considered genetic cause for manifesting carriers of duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics*, 45(5), 333–335.
- Tulvin, E. (1983). Episodic and semantic Memory. In E. Tulving, & W. Donaldson (Eds.), *The organization of the memory* (p. 382-404). Academic Press.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory* (pp. 381–403). Academic Press.
- Tulving, E. (1989). Memory: Performance, knowledge and experience. *European Journal of Cognitive Psychology*, 1, 3–26.
- Tulving, E., & Craik, F.I.M. (2000). *Handbook of Memory*. Oxford University Press.
- van den Heuvel, M. I., Turk, E., Manning, J. H., Hect, J., Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., ... & Thomason, M. E. (2018). Hubs in the human fetal brain network. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 30, 108-115.
- Vieitez, I., Gallano, P., González-Quereda, L., Borrego, S., Marcos, I., Millán, J. M., Jairo, T., Prior, C., Molano, J., Trujillo-Tiebas, M. J., gallego-Merlo, J., García-Barcina, M., Fenollar, M., & Navarro, C. (2017). Mutational spectrum of Duchenne muscular dystrophy in Spain: Study of 284 cases. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(6), 377–385.
- Webb, W. G., & Adler R. K. (2010). *Neurologia para el logopeda*. Elsevier/Masson.
- Whelan T. B. (1987). Neuropsychological performance of children with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscle atrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 29(2), 212–220.
- Whelan, T. B. (1987). Neuropsychological performance of children with

- Duchenne muscular dystrophy and spinal muscle atrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 29(2), 212-220.
- Wicksell, R. K., Kihlgren, M., Melin, L., & Eeg-Olofsson, O. (2004). Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(3), 154–159.
- Wingeier, K., Giger, E., Strozzi, S., Kreis, R., Joncourt, F., Conrad, B., Gallati, S., & Steinlin, M. (2011). Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 8(1), 90–95.
- Wurtz, R. H., Goldberg, M. E., & Robinson, D. L. (1982). Brain mechanisms of visual attention. *Scientific American*, 246(6), 124-135.

