

# E

## **El Papel de las Hormonas en la Maduración del Sistema Nervioso Central y en el Desarrollo Cognitivo y Conductual**

### **Olga Inozemtseva**

Instituto de Neurociencias – CUCBA, Departamento de Estudios en Educación, CUCSH, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

### **Nanoushka Camberos**

Maestría en Ciencia del Comportamiento; orientación Neurociencia, Instituto de Neurociencias – CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Correspondencia: Dra. Olga Inozemtseva, Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo 180, Guadalajara, Jalisco, 44130, México. Teléfono (+52 33) 381-807-40, Ext. 33375. Correo electrónico: [oinozem@yahoo.com](mailto:oinozem@yahoo.com)

### **Resumen**

Está bien documentado, que la presencia de las hormonas es indispensable para el desarrollo adecuado del Sistema Nervioso Central (SNC) y por lo tanto para el desarrollo cognitivo y conductual. El objetivo principal del presente trabajo es analizar y sistematizar la información sobre el efecto que ejercen las hormonas tiroideas, glucocorticoides, esteroides sexuales y la hormona de crecimiento sobre el neurodesarrollo. En los cuatro apartados del presente trabajo se presenta el papel específico de cada hormona en estos procesos. Así mismo, para ejemplificar las consecuencias negativas de la alteración de los niveles hormonales sobre el desarrollo cognitivo, se describen algunas enfermedades y los perfiles cognitivos relacionados con éstas como modelos para estudiar la relación entre las hormonas y el desarrollo. El papel de las tiroides, glucocorticoides y esteroides sexuales está mejor estudiado que el papel de la hormona de crecimiento (HC). En las últimas décadas se ha incrementado el interés hacia el estudio de los efectos de la HC sobre el SNC y el funcionamiento cognitivo. Un apartado especial del presente artículo está dedicado al desarrollo de este tema.

*Palabras clave:* Neurodesarrollo, tiroides, esteroides sexuales, glucocorticoides, hormona de crecimiento.

### **The Role of Hormones in Central Nervous System Maturation and in Cognitive and Behavioral Development**

#### **Summary**

It is well known, that the hormones are essential for the proper development of the central nervous system (CNS) and thus to cognitive and behavioral development. The

main objective of this study is to analyze and to systematize the information about the effect exerted by thyroid hormones, glucocorticoids, sex steroids and growth hormone in neurodevelopment. In the four sections of this paper presents the specific role of each hormone in these processes. To illustrate the negative consequences of altered hormone levels on cognitive development, we described some endocrine diseases and cognitive profiles associated with them as models to study the relationship between hormones and development. The role of the thyroid, glucocorticoids and sex steroids are better studied than the role of growth hormone (GH). In recent decades there has been increased interest in studying the effects of GH on the CNS and cognitive functioning. A special section of this article is dedicated to the development of this issue.

*Key words:* Neurodevelopment, thyroid, sex steroids, glucocorticoids, growth hormone.

## Introducción

Las hormonas son las sustancias segregadas por células especializadas, localizadas en distintas glándulas endocrinas con el fin de afectar la función de otras células y modificar el funcionamiento de todos los sistemas del organismo. Rosenzweig y Leiman (1992) refieren que durante el desarrollo temprano del Sistema Nervioso Central (SNC), las hormonas tienen efecto sobre la proliferación, crecimiento y la diferenciación de las células nerviosas, además de participar en la modulación celular, promoviendo su metabolismo. Según estos mismos autores, también juegan un papel importante en la diferenciación sexual a nivel estructural, conductual y cognitivo. En

general, el efecto que las hormonas ejercen sobre el SNC, se ve reflejado tanto en los aspectos cognitivos como en la conducta.

En el presente trabajo expondremos evidencias relacionadas con el efecto de algunas hormonas sobre el desarrollo del SNC, la cognición y la conducta con el fin de conocer el papel que juegan las hormonas en el neurodesarrollo. Las hormonas que más se han estudiado con relación a nuestros puntos de interés son las hormonas tiroideas (Tiroxina – T4 y triiodotironina – T3), el cortisol y los esteroides sexuales (testosterona, estrógenos y progesterona). Además, actualmente, un interés especial se ha prestado a la hormona de crecimiento.

## Hormonas tiroideas

La T4 y, en menor medida, la T3 son producidas por las células foliculares tiroideas a partir del yodo. En general, las hormonas tiroideas (HT) aceleran el proceso de mielinización, influyen en la migración, neurogénesis, diferenciación y la maduración de determinadas poblaciones neuronales (Rivas & Naranjo, 2007). La insuficiencia de estas hormonas durante el desarrollo conlleva a las alteraciones celulares y estructurales del SNC y que conllevan a deficiencias cognitivas y conductuales de diferente magnitud. La dimensión del daño neurológico y cognitivo-conductual ocasionado por la insuficiencia de las HT depende de la magnitud, la duración y el periodo del desarrollo en el cual se produce la insuficiencia (Morreale de Escobar, Obregón, & Escobar del Rey, 2000; Zoeller & Rovet, 2004). Décadas atrás se consideraba que el daño neurológico se producía por la deficiencia de las HT durante el desarrollo postnatal temprano. Sin embargo, según estudios más recientes, la insuficiencia tiroidea tanto

prenatal como postnatal puede causar daño al SNC. Durante el desarrollo prenatal, antes de que la glándula tiroidea empiece a funcionar, la única fuente de la hormona tiroidea para el feto es de origen materno. En humanos, la T4 ya está presente en el fluido celómico en la 6ª semana de la gestación (Contempré et al, 1993), y en el cerebro la T4 y T3 han sido detectadas en la semana 10ª de gestación (Bernal & Pekonen, 1984). Al nacer el 30-50% de la T4 presente en la sangre del bebé es procedente de la madre (Vulsma, Gons, & de Vijlder, 1989), y el resto es secretado por la tiroidea del neonato, de ahí la importancia de la aportación materna de las HT durante el desarrollo prenatal. Durante el desarrollo postnatal, el aporte tiroideo ya se realiza a través de la glándula tiroidea del recién nacido. Durante el desarrollo postnatal las HT continúan su participación iniciada durante el desarrollo prenatal, en los procesos de mielinización, desarrollo del cerebelo, giro dentado y cóclea, diferenciación terminal de oligodendrocitos y neuronas, regulación del ciclo celular, formación de sinápsis y arborización dendrítica (Bernal, 2009). Recientemente se ha señalado que el mecanismo de acción principal implicado en la gestión de las HT sobre los procesos celulares, es el control de las HT sobre la expresión genética (Dowling, Iannacone, & Zoeller, 2001; Sinha et al., 2008). Se considera que el periodo de mayor sensibilidad del efecto de las HT para el desarrollo del SNC es de la semana 20 de gestación hasta los primeros 2 años de vida. Las causas más importantes de la deficiencia de las HT durante el desarrollo son la ingesta insuficiente de yodo materno durante la gestación, los defectos congénitos de la glándula tiroidea, el hipotiroidismo materno y/o fetal, hipotiroxinemia, definida como la

disminución de la T4 en presencia de los niveles de la T3 y de la Hormona Estimuladora de Tiroidea (TSH) normales, mutaciones genéticas para receptores y transportador de tiroidea (Bernal, 2009).

La hipotiroxinemia materna puede afectar de manera importante el desarrollo fetal durante el primer trimestre del embarazo cuando el aporte tiroideo proviene solamente por parte del organismo materno. La mayoría de las mujeres diagnosticadas con el decremento en la función tiroidea antes del embarazo, controlado a través de un suplemento de T4, siguen presentando niveles de T4 subnormales, dado que es difícil sustituir las necesidades fisiológicas del organismo de T4 con manejo farmacológico (Brent, 1999). El cuadro más severo de alteraciones en el desarrollo fetal se puede observar en las mujeres quienes desconocen la presencia de la insuficiencia de las HT antes y durante el embarazo.

La insuficiencia materna de las HT durante las etapas tempranas del desarrollo fetal se ha asociado con varias alteraciones en el desarrollo de los bebés. La magnitud de las alteraciones depende de los niveles de T4 circulantes, así como de la presencia de los anticuerpos circulantes para la peroxidasa tiroidea; los dos parámetros resultan ser importantes predictores para el desarrollo mental en los niños (Zoeller & Rovet, 2004). Se ha documentado que los niños nacidos de madres con concentraciones bajas de T4 circulante presentan mayor probabilidad de presentar un cociente intelectual (CI) por debajo de lo normal que sus controles sanos (Haddow et al., 1999). Así mismo, también se ha señalado la existencia de déficits específicos en estos niños tales como atención visual pobre, medida a través de la velocidad de detección de los

estímulos visuales, y dificultades en el procesamiento visual (Rovet & Hepworth, 2001). Los niños expuestos a niveles bajos de las HT durante el desarrollo temprano obtienen puntuaciones significativamente más bajas que sus controles en la atención visual y auditiva, lectura, habilidades visuo-motoras y discriminación de palabras (Klein & Mitchell, 1999; Klein et al., 2001). Estos mismos autores sugieren que el periodo de mayor sensibilidad a la insuficiencia tiroidea para el desarrollo de la motricidad fina, las habilidades grafomotoras y de lectura es después de la semana 16 del desarrollo fetal, mientras que la insuficiencia de las HT antes de la semana 16 determina el periodo crítico para el desarrollo de las habilidades de atención visual.

Los niños prematuros llegan experimentar la insuficiencia de las HT al nacer, dado que se les interrumpe el aporte hormonal de la madre y su propia producción todavía no está suficientemente madura para abastecer las necesidades del organismo (Berbel et al., 2010). Las consecuencias negativas de la insuficiencia tiroidea son más evidentes en los prematuros extremos (Paul, Leef, Stefano, & Bartoshesky, 2000). La insuficiencia tiroidea en niños prematuros podría estar relacionada con deficiencias cognitivas y conductuales en etapas posteriores. Así, se ha reportado que al menos 50% de estos niños presentan alteraciones neurocognitivas, que podrían manifestarse en deficiencias en las habilidades visuo-espaciales y de motricidad fina (Siegel et al. 1982), en la atención selectiva y la memoria (Luciana, Lindeke, Georgieff, Mills, & Nelson, 1999), así como, en habilidades matemáticas (Mirabella, Feig, Astzalos, Perlman, & Rovet, 2000).

El *cretinismo endémico neurológico* en el bebé es una enfermedad caracterizada por un marcado retraso mental profundo acompañado de sordomudez, diplejía cerebral espástica (Bernal, 2009). El cretinismo es causado por una deficiencia profunda de yodo y, por lo tanto, de la T4, en la madre gestante durante el primer trimestre de gestación antes de que empiece la síntesis fetal de las HT ante la presencia de la glándula tiroidea fetal aparentemente intacta. Este periodo de gestación se caracteriza por una activa proliferación y migración neuronal en la corteza cerebral, el hipocampo y la eminencia ganglionar medial. Cabe mencionar que la disponibilidad de T4 libre en los tejidos del feto depende de los niveles de T4 materna y, por lo tanto, disminuye significativamente en situaciones de hipotiroxinemia materna (Williams, 2008).

La causa más frecuente del *hipotiroidismo congénito (HTC)* es la disgenesia de la glándula tiroidea debida a errores genéticos (Bernal, 2009). En este caso, la insuficiencia tiroidea más severa se produce después del nacimiento cuando se interrumpe el aporte de la hormona tiroidea materna. La detección del problema durante los primeros días de vida por medio del tamizaje tiroideo permite detectar a tiempo la enfermedad e iniciar la administración del tratamiento sustitutivo que en la mayoría de los casos da resultados muy positivos. La incidencia del HTC es 1:3000-4000 recién nacidos, con una mayor prevalencia (2.5:1) en mujeres que en hombres (Rovet, 1999). El CI de estos niños generalmente es más bajo que el de los niños sanos; Deksen-Lubsen y Verkerk (1996) a través de meta-análisis encuentran que los niños con HTC presentaron un CI aproximadamente 6 puntos más bajo que los niños controles

sanos. Además del decremento en el nivel intelectual general, en estos niños se pueden observar déficits específicos dependiendo del sistema que está afectado. Entre éstos, Rovet (1999) distingue la presencia de alteraciones en la motricidad gruesa y fina por el daño ocasionado en el cerebelo y sistema vestibular; en la memoria y el lenguaje (procesamiento lingüístico complejo y razonamiento verbal) debido a las alteraciones en las vías auditivas y en la corteza. Así mismo, se han reportado dificultades en las habilidades perceptuales y en el crecimiento óseo relacionado con el daño en los sistemas sensoriales y el esquelético; finalmente, los problemas de atención observados en estos niños pueden ser atribuidos al deterioro en los sistemas de neurotransmisión.

La detección oportuna de cualquier patología relacionada con tiroides y un adecuado tratamiento generalmente da resultados muy positivos que permiten disminuir de manera importante las consecuencias negativas de estas hormonas sobre el SNC y funcionamiento cognitivo.

### **Cortisol**

El cortisol es un glucocorticoide sintetizado en la glándula suprarrenal. Es una hormona que tiene funciones importantes en el organismo tales como: modular la respuesta del organismo ante el estrés, controlar la reactividad del sistema inmunológico, participar en el metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos, así como en la gluconeogénesis. Las estructuras del SNC que poseen un mayor número de receptores para el cortisol son hipocampo y la corteza prefrontal (Lupien & McEwen, 1997). El descubrimiento de la presencia de receptores para cortisol en el hipocampo y la corteza prefrontal dio inicio

a una serie de trabajos relacionados con el papel del cortisol en los procesos cognitivos relacionados con estas áreas, principalmente memoria y atención. Uno de los mecanismos centrales de la actividad mnésica es la potenciación a largo plazo (PLP) que se lleva a cabo en el hipocampo – estructura medular para la memoria a corto plazo y el proceso inicial del aprendizaje (Lupien & McEwen). Con base en estudios con animales (c.f. Dubrovsky, Liguornik, Noble, & Gijbers, 1987; Filipini, Gijbers, Birmingham, & Dubrovsky, 1991) se ha demostrado que la inducción de la PLP se bloquea con la administración del cortisol. Bennett, Diamond, Fleshner y Rose (1991) reportaron la existencia de una correlación negativa entre la magnitud de la PLP en la región CA1 del hipocampo y los niveles circulantes del cortisol. Un año más tarde, Diamond, Bennett, Fleshner y Rose (1992) demostraron que la relación entre glucocorticoides y PLP muestra un comportamiento en forma de U invertida y no lineal negativo; es decir que para una PLP adecuada se necesita una concentración óptima de la hormona, en tanto que para niveles bajos o muy elevados, la PLP se modifica. Así mismo, se ha observado que los corticosteroides también se relacionan con cambios neuroanatómicos; se ha reportado que niveles elevados del cortisol facilitan la atrofia de las dendritas de las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo (McEwen, 1994).

En humanos, el efecto negativo del cortisol sobre la memoria se ha estudiado principalmente en adultos ante administraciones agudas o en tratamiento crónico. En varios estudios se ha demostrado que la administración aguda del fármaco produce un decremento significativo reversible en la ejecución de

las tareas que miden la memoria declarativa; este decremento es dependiente de la dosis, donde a mayor dosis el déficit en la memoria es más marcado (Kirschbaum, Wolf, May, Wippich, & Hellhammer, 1996; Lupien, Gillin, & Hauger, 1999). Fehm-Wolfsdorf, Scheible, Zenz, Born y Fehm (1993) confirmaron los hallazgos de Kirschbaum et al. y Lupien et al., además de observar que el desempeño en las tareas de memoria depende de las concentraciones del cortisol en sangre y sigue a la U invertida propuesta en los estudios con modelos animal. El decremento en la memoria declarativa también se ha observado ante las administraciones prolongadas de la hormona (Lupien, Gillin, Frakes, Soefje, & Hauger, 1995; Newcomer, Craft, Hershey, Askins, & Bardgett, 1994; Wolkowitz et al., 1990, 1993; Young, Sahakian, Robbins, & Cowen, 1999). El efecto de los glucocorticoides sobre la cognición humana se ha estudiado no solamente en sujetos sanos en condiciones experimentales, sino también en distintos tipos de pacientes que tienen que tomar cortisol como parte de su tratamiento, o bien, en ancianos cuyos niveles basales de cortisol se incrementan por causas fisiológicas. Así, en pacientes con depresión mayor, Van Londen et al., (1998) observaron una correlación positiva entre los niveles de cortisol y la puntuación en el índice general de memoria en la Escala de Memoria de Wechsler. En ancianos, Lupien et al. (1998) registraron un deterioro en la memoria declarativa y Kalmijn et al. (1998) un déficit cognoscitivo general, asociados a un incremento en los niveles basales del cortisol. Bentson, Reza, Winter y Wilson (1978) reportaron la presencia de atrofia cerebral en pacientes jóvenes quienes estuvieron bajo un

tratamiento prolongado con corticosteroides debido a enfermedades somáticas.

El efecto del cortisol sobre el SNC en desarrollo y sobre la cognición y la conducta en los niños, ha sido menos estudiado. Uno de los métodos para estudiar tal efecto, es el seguimiento de los niños nacidos de madres a quienes fueron administrados corticoesteroides como tratamiento preventivo para acelerar la maduración pulmonar y de otros sistemas del organismo de los fetos ante la amenaza del parto prematuro. Este tipo de terapia da resultados positivos en cuanto a la aceleración de la maduración y la prevención de las discapacidades severas como es la parálisis cerebral en los niños extremadamente prematuros (entre 20 y 32 semanas de gestación) (French, Hagan, Evans, Mullan, & Newnham, 2004). Sin embargo, se ha reportado que la elevación significativa de los niveles del cortisol circulante a través de su administración por medio de inyecciones repetidas a la madre puede afectar el desarrollo del SNC del bebé e intervenir en su desarrollo conductual y en el funcionamiento cognitivo en la vida postnatal. El mismo efecto negativo se ha atribuido al estrés materno prenatal, cuyo mecanismo central también es el incremento en los niveles de corticoesteroides (Owen, Andrews, & Matthew, 2005). Experimentos en modelos animales han demostrado que los tratamientos repetidos a través de protocolos análogos a los de los humanos causan retraso en el crecimiento corporal (Ikegami et al., 1997) y en la mielinización del sistema nervioso central (Huang, Harper, Evans, Newnham, & Dunlop, 2001), reducción en la proliferación celular en el giro dentado del hipocampo (Tauber, Schlumbohm, Schilg, Fuchs, Nau, & Gerber, 2006), incremento en la locomoción

(Hauser et al., 2007) y finalmente aumento de la reactividad del eje HPA (de Vries et al., 2007; Uno et al., 1994). Estas alteraciones son dependientes de la dosis. Sloviter, Dean y Neubort (1993) señalan que concentraciones normales de glucocorticoides endógenos son esenciales para la supervivencia neuronal. Dodic et al., (2002) reportan que la exposición prenatal a los corticoesteroides se asocia con una alteración en el número de receptores a esta hormona en el hipocampo, y por lo tanto perjudica la capacidad para el aprendizaje en situaciones aversivas. Analizando un estudio realizado con cobayos se ha visto que el incremento en los niveles pretales del cortisol deprime significativamente la PLP en el hipocampo (Setiawan, Jackson, MacDonald, & Matthes, 2007).

En cuanto a la conducta, Hauser et al. (2008) realizaron un estudio en monos-primates no humanos; a las hembras embarazadas administraron diariamente 5 mg/kg de dexametasona, a un grupo de ellas, en la etapa temprana del embarazo (de 42 a 48 días de gestación) y al otro grupo, en la etapa tardía (del día 90 al 96). Posteriormente, durante la infancia y la adolescencia se determinó en estos sujetos el efecto de la dexametasona recibida prenatalmente sobre el crecimiento físico, niveles de ACTH y cortisol, conductas sociales, la destreza motora del alcance, la motivación por la recompensa palatable y la capacidad del aprendizaje entre la infancia y la adolescencia. Los resultados mostraron que los sujetos expuestos a la dexametasona tempranamente mostraron una reducción en la sociabilidad en la infancia y el aumento de la motivación por la recompensa palatable en la adolescencia. La exposición tardía a la dexametasona produjo un aumento leve

transitorio de la longitud de rodilla-talón en la infancia e incremento en el aprendizaje de inversión de la asociación estímulo-recompensa. No hubo efecto sobre los niveles basales de ACTH y cortisol en ninguno de los dos grupos. Ambos tratamientos se asociaron con una destreza motora alterada para el alcance en los dos grupos, atenuada en el caso de la exposición temprana, pero persistente a través de sesiones de prueba en el caso de la exposición a dexametasona tardía.

En los estudios realizados con ratas, la exposición prenatal a esteroides sintéticos da como resultado un deterioro de la memoria en la edad adulta joven y madura (Brabham et al., 2000; Emgard et al., 2007).

En humanos, French et al. (2004) observaron la presencia de conductas externalizantes tales como agresividad y comportamiento destructivo, así como, distracción, hiperactividad en niños de 3 y 6 años de edad quienes estuvieron expuestos a niveles elevados de cortisol durante el desarrollo prenatal. Además, la manifestación de estas conductas se asoció positivamente con el número de esquemas del tratamiento que recibió la mamá durante el embarazo. Las consecuencias de los niveles del cortisol sobre el funcionamiento cognitivo se han estudiado en dos patologías humanas donde la alteración en los niveles del cortisol es parte de la patogénesis. La primera de ellas es la *Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC)*. Esta enfermedad se caracteriza por una insuficiencia en la síntesis de glucocorticoides y/o mineralocorticoides durante el desarrollo prenatal. Además, los niños están expuestos postnatalmente al tratamiento crónico sustitutivo con glucocorticoides y/o mineralocorticoides sintéticos, que aun cuando, es

indispensable y efectivo, difícilmente puede imitar las necesidades fisiológicas que el organismo tiene de estas hormonas, y por lo tanto, el organismo permanentemente está expuesto a dosis altas o bajas de corticoesteroides. Dada la especificidad del perfil hormonal de la HAC, el perfil cognitivo también es específico. El CI total se reporta como normal en la mayoría de los estudios realizados (Hampson, Rovet, & Altmann, 1998; Kelsco, Nicholls, & Warne, 1999; Sinforiani et al, 1994), aunque hay estudios donde se ha observado un decremento (Helleday, Bartfai, Ritzen, & Forsman, 1994) o un incremento (Baker & Ehrhardt, 1974; McGuire, Ryan, & Omenn, 1975) del mismo. Así mismo, se ha reportado un desempeño significativamente más alto en las niñas con HAC comparadas con niñas sanas en tareas de orientación espacial (Hampson et al., 1998). En pacientes con HAC se ha observado una mayor presencia que en la población general, de la dominancia manual izquierda (Kelsco et al., 1999; Kelsco, Nicholls, Warne, & Zacharin, 2000) así como de la presencia de problemas del lenguaje (Helleday, Bartfai, Ritzen, & Forsman, 1994; Plante, Boliek, Binkiewicz, & Erly, 1996) y de aprendizaje de tipo verbal (Donaldson, Thomas, & Love, 1994; Nass & Baker, 1991; Plante et al.). En un estudio que se realizó en el laboratorio de neuropsicología y neurolingüística del Instituto de Neurociencias se evaluaron a través de la prueba Evaluación Neuropsicológica Infantil-ENI (Matute, Rosselli, Ardila, & Ostrosky, 2007) 11 niñas con HAC con el objetivo de determinar la presencia de trastornos de aprendizaje de lectura, expresión escrita y cálculo y describirlos. Las niñas con HAC se parearon con niñas controles sanas por edad, grado escolar y tipo de escuela. Se encontró que 6/11 niñas con HAC y 1/11

niñas controles presentaron puntuaciones 2 Desviaciones Estándar por debajo de la media para su edad en al menos 2 medidas de cada dominio (lectura, escritura y matemáticas). En 5 de las niñas con HAC las puntuaciones bajas se encontraron en el dominio de lectura aunada al puntaje bajo en otro dominio sea escritura o matemáticas. Sólo una niña con HAC manifestó con la presencia exclusiva de problemas de aprendizaje de cálculo. Con base en estos resultados, se confirmó una mayor incidencia de trastornos de aprendizaje en niñas con HAC y se concluyó que estos problemas son predominantemente, pero no exclusivamente, de lectura (Inozemtseva, Matute, & Juárez, 2008).

Otra enfermedad relacionada con variaciones en los niveles de glucocorticoides es el *Síndrome de Cushing (SC)*. Ésta es causada por la exposición prolongada a niveles altos de cortisol. Son escasas las evidencias sobre el efecto de los niveles elevados del cortisol sobre el desarrollo del SNC dado que los embarazos en mujeres con SC son muy raros. En los casos reportados y estudiados, se señalan múltiples complicaciones sistémicas en las mujeres gestantes, tales como hipertensión, diabetes o alteraciones en el metabolismo de la glucosa, osteoporosis, complicaciones psiquiátricas graves y/o insuficiencia cardiaca. También son frecuentes abortos y partos prematuros (Vilar, Freitas, Lima, Lyra, & Kater, 2007). El perfil cognitivo de los niños con SC no se ha estudiado, dada la baja incidencia de esta enfermedad en población infantil. En los adultos se ha reportado la presencia de las alteraciones en la memoria (Mauri et al., 1993), en el aprendizaje verbal y habilidades visuo-espaciales (Starkman, Giordans, Berent, Schork, & Schteingart, 2001), en el

razonamiento verbal, formación de conceptos y atención (Forget, Lacroix, Somma, & Cohen, 2000), en el lenguaje y las funciones motoras (Whelan, Schteingart, Starkman, & Smith, 1980).

### Los esteroides sexuales

Los esteroides sexuales son las hormonas secretadas principalmente por las gónadas, estrógenos y progesterona por los ovarios, la testosterona por los testículos. Una proporción menor de éstas también se secreta por la glándula suprarrenal. Los esteroides sexuales principalmente participan en la diferenciación sexual tanto física como cognitiva y conductual.

Así, se ha descrito que las hormonas sexuales facilitan el desarrollo de las características típicas masculinas, e inhiben el desarrollo de conductas típicas femeninas (Berenbaum, 1998). A nivel conductual, la testosterona está implicada en la manifestación del tipo de conducta de juego y en la agresión; a nivel cognitivo facilita el procesamiento de ciertos tipos de información espacial; tanto la testosterona como los estrógenos son responsables de la orientación sexual (Collaer & Hines, 1995). A través de la administración de los esteroides sexuales, ciertos componentes del repertorio sexual no solo pueden ser elicitados en animales del sexo apropiado (conducta homotípica), sino también en el sexo contrario (conducta heterotípica) (Patchev & Almeida, 1996).

Las hormonas sexuales ejercen sus efectos sobre el organismo y particularmente sobre el SNC, a través de dos mecanismos: *organizacional* y *activacional*. El efecto *organizacional* sobre el SNC tiene lugar en el periodo del desarrollo temprano (prenatal y neonatal). Durante este periodo las hormonas determinan cambios

permanentes en las conexiones, sensibilidad cerebral, la programación fetal del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Phoenix, Goy, Gerall, & Young, 1959). En la literatura existen evidencias que demuestran que los esteroides sexuales durante el periodo organizacional juegan un papel importante sobre la manifestación de diferencias sexuales en el comportamiento; por ejemplo, se ha reportado que tanto en los hombres como en las mujeres, los niveles altos de andrógenos durante el período crítico del desarrollo prenatal se asocian con la manifestación de la conducta masculina. En estudios con animales, hembras expuestas a niveles altos de andrógenos prenatales y neonatales, montan más frecuentemente a otras hembras y con menor ocurrencia son receptivas para machos que las hembras no expuestas. En cambio, los machos muestran un patrón femenino de la conducta sexual, al suprimir sus niveles de los andrógenos durante el mismo periodo (Goy & McEwen, 1980). En este mismo periodo organizacional los esteroides también afectan conductas no sexuales. Así, se ha observado un incremento en el juego brusco y la conducta agresiva en las hembras de ratas y primates expuestas a niveles altos de andrógenos durante el desarrollo prenatal (Beatty, 1992). De la misma manera, a nivel cognitivo, estas hormonas presentes en el periodo crítico del desarrollo cerebral tienen un efecto sobre algunos aspectos de aprendizaje espacial. Por ejemplo, las hembras que recibieron andrógenos prenatalmente aprenden a orientarse en el laberinto radial con la misma eficiencia que los machos normales, y mejor que las hembras normales y machos castrados neonatalmente (Williams, Banett, & Meck, 1990).

El otro mecanismo de acción de los esteroides sexuales sobre el SNC, como ya se indicó, es su efecto *activacional*. En la vida postnatal generalmente las hormonas ya no pueden producir cambios permanentes a largo plazo, sin embargo, tienen un efecto *activacional* sobre los sistemas neurales organizados anteriormente, potencializando la manifestación de ciertas conductas, incluso no sexuales. Así, Olweus, Mattsson, Schalling y Low (1980) encontraron que la testosterona circulante en sangre se correlaciona positivamente con la presencia de conductas agresivas y las habilidades espaciales. A su vez los estrógenos aparentemente facilitan la memoria. En estos términos, Phillips y Sherwin (1992) y Resnick, Metter y Zonderman (1997) encontraron que las mujeres posmenopausicas que toman suplemento estrogénico tienen un mejor desempeño en las tareas de memoria que las mujeres que no lo toman. Finalmente, los estrógenos circulantes son importantes para otros aspectos tales como articulación y funciones motoras (Hampson & Kimura, 1992).

La *Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC)* es una enfermedad congénita relacionada con cambios hormonales específicos. Uno de estos cambios se manifiesta por una sobreproducción androgénica durante el desarrollo fetal del paciente. Por lo tanto, se ha reportado que mujeres y niñas con HAC muestran una masculinización cognitiva y comportamental. Se ha visto que estas niñas tienden a jugar con juguetes de niños y con mayor frecuencia prefieren a los niños como compañeros de juego (Berenbaum & Snyder, 1995), son más agresivas (Berenbaum & Resnick, 1997), muestran un incremento en las habilidades espaciales (Hampson et al., 1998), tienen un menor

interés en el cuidado de los menores (Leveroni & Berenbaum, 1998), en casarse, en la maternidad y en la apariencia femenina (Dittmann et al., 1990), y finalmente, las mujeres con HAC reportan con mayor frecuencia fantasías homosexuales o bisexuales (Dittmann, Kappes, & Kappes, 1992) comparadas con niñas y mujeres sanas.

Un trastorno de origen genético relacionado con el fallo en el efecto organizador de los esteroides sexuales es el Síndrome de la *Insensibilidad del Andrógeno (AIS)* que resulta con una falla en la formación de los receptores para andrógenos en los individuos genéticamente varones. Los pacientes se caracterizan por una feminización física de los órganos genitales externos y del cuerpo en general. Esta falta de virilización puede ser completa o parcial, manifestándose como un síndrome completo de la insensibilidad del andrógeno (CAIS) o un síndrome parcial de la insensibilidad del andrógeno (PAIS), dependiendo de la funcionalidad del receptor. Los individuos con CASI se identifican a si mismos como mujeres y la gran mayoría de ellos están satisfechos con su papel psicosexual femenino (Wisniewski et al., 2000). En cuanto al perfil cognoscitivo de estos pacientes, se conoce muy poco, y son necesarios estudios para que pudieran determinar el grado de feminización cognitiva con relación a la funcionalidad de los receptores androgénicos.

El *Síndrome de Turner (ST)* también es un desorden genético, exclusivamente femenino caracterizado por un conjunto de signos y síntomas físicos, hormonales, cognitivos y conductuales. Una de las características de estas pacientes es que presentan los niveles muy bajos de

esteroides sexuales (estrógenos y progesterona). El perfil cognitivo de ellas se caracteriza por un CI total normal, aunque con una mayor incidencia del retraso mental en comparación con la población en general. Se añaden a la anterior dificultades importantes en la orientación y percepción visuo-espacial (Panington et al., 1985; Reiss, Mazzocco, Greenlaw, Freund, & Ross, 1995), las cuales podrían asociarse a dificultades en el manejo de las estructuras lingüísticas complejas que implican establecimiento de relaciones espaciales a través de los medios lingüísticos (Inozemtseva, Matute, Zarabozo, & Ramírez-Dueñas, 2002).

### **Hormona de crecimiento**

Recientemente, un interés especial se ha prestado al estudio de la hormona de crecimiento debido a sus importantes funciones sobre el organismo y un probable efecto de esta hormona sobre la cognición humana.

La hormona de crecimiento humana (hGH, somatotropina) es el principal regulador fisiológico de crecimiento, y las deficiencias en los niveles de la hormona del crecimiento ha sido reconocida como la causa subyacente de los trastornos del crecimiento (enanismo) (Bayol, Bristow, Charton, Girard, & Jongen, 2004). Esta hormona se secreta por la hipófisis y la regulación de su liberación se realiza a través de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) es el principal regulador hipotalámico (Le Tissier et al., 2005).

Como su nombre indica, la hormona del crecimiento (*growth hormone* [GH], por su nombre en inglés) es un requisito para el crecimiento y el desarrollo, también participa en los procesos de diferenciación

sexual y la maduración puberal y participa en la esteroidogénesis gonadal, la gametogénesis y la ovulación. También cuenta con funciones adicionales en el embarazo y la lactancia. Además de la hipófisis, la GH también se produce en los tejidos gonadales, placentarios y mamarios (Hull & Harvey, 2001). Estudios en animales demuestran además que la GH tiene un efecto neuroprotector después de una lesión hipóxico-isquémica (de Bie, Oostrom, & Delemarre-van de Waal, 2010).

Dado el efecto que tiene la GH sobre la estimulación del crecimiento, en las últimas décadas se está utilizando muy ampliamente la terapia con somatotropina con el fin de incrementar la estatura. Este tipo de terapia se usa en niños de talla baja por diferente etiología, por ejemplo, en los niños con los antecedentes del retraso en el crecimiento intrauterino, en las patologías que cursan con la talla baja como es el Síndrome de Turner. Al aplicar tal terapia, también se notó una mejoría en las funciones cognitivas de estos niños, la cual los investigadores tratan de explicar a través del hecho que el SNC posee receptores para la GH. Esto dio inicio a una serie de investigaciones para demostrar este efecto. Lagrou et al. (2007) reportaron un CI total y un puntaje en la escala de Achenbach significativamente más altos después de 2 años del tratamiento con la GH en niños con talla baja. El mismo efecto sobre el CI total se encontró en otro estudio de van Pareren, Duivenvoorden, Slijper, Koot y Hokken-Koelega (2004). Así mismo, se ha reportado una mejoría importante en los procesos de atención en los niños después del tratamiento con la GH (Smith et al., 1985).

Efecto específico de la GH sobre la cognición todavía no son del todo claro, hay

datos contradictorios, es decir, en la literatura existen evidencias donde no encuentran ningún efecto de la GH sobre el CI u otras funciones cognitivas (Meyer-Bahlburg, Feinman, MacGillivray, & Aceto Jr., 1978; Ross, Feuillan, Kushner, Roeltgen, & Cutler, 1997).

### Conclusiones

De acuerdo con las evidencias expuestas, el factor hormonal juega un papel importante en la modulación de las funciones cognitivas. Cabe mencionar que el efecto hormonal sobre el organismo y el SNC a menudo no dependen nada más de la alteración de una de ellas, sino más bien, del efecto que causa ésta sobre todo el sistema endocrino por la interdependencia de sus componentes. El estudio de las funciones cognitivas en patologías que implican trastornos hormonales nos permite un acercamiento a la comprensión de una compleja relación entre el neurodesarrollo y variables biológicas.

### Referencias

Baker, S. W., & Ehrhardt, A. A. (1974). Prenatal androgen, intelligence, and cognitive sex differences. En R. C. Friedman, R. M. Richart, & R. L. Vande Weile (Eds.), *Sex differences in behavior* (pp. 53-76). New York, EE. UU.: Wiley.

Bayol, A., Bristow, A., Charton, E., Girard, M., & Jongen, P. (2004). Somatropin and its variants: Structural characterization and methods of analysis. *Pharmeuropa Bio & Scientific Notes*, 1, 35-45.

Beatty, W. W. (1992). Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviours. En A. A. Gerall, H. Moltz, & I. L. Ward (Eds.), *Handbook of behavioural neurobiology* (Vol. 11, pp.85-128). New York, EE. UU.: Plenum.

Bennett, M. C., Diamond, D. M., Fleshner, M., & Rose, G.M. (1991). Serum corticosterone level predicts the magnitude of hippocampal primed burst potentiation and depression in urethane-anesthetized rats. *Psychobiology*, 19, 301-307.

Bentson, J., Reza, M., Winter, J., & Wilson G. (1978). Steroid and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2, 16-23.

Berbel, P., Navarro, D., Auso, E., Varea, E., Rodríguez, A. E., Ballesta, J. J., et al. (2010). Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: An experimental model for human prematurity. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1462-1475.

Berenbaum, S. A. (1998). How hormones affect behavioral and neural development: introduction to the special issue on "gonadal hormones and sex differences in behavior". *Developmental Neuropsychology*, 14(2/3), 175-196.

Berenbaum, S. A., & Resnick, S. M. (1997). Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoendocrinology*, 22, 505-515.

Berenbaum, S. A., & Snyder, E. (1995). Early hormonal influences on childhood sex-typed activity and playmate preferences: Implications for the development of sexual

orientation. *Developmental Psychology*, 31, 31-42.

Bernal, J. (2009). Thyroid hormones in brain development and function. *Thyroid Disease Manager* (cap. 15). Recuperado Marzo 19, 2009, de <http://www.thyroidmanager.org/Chapter15a/chapter15a.htm>

Bernal, J., & Pekonen, F. (1984). Ontogenesis of the nuclear 3, 5, 3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*, 114, 677-679.

Brabham, T., Phelka, A., Zimmer, C., Nash, A., López, J. F., & Vázquez, D.M. (2000). Effects of prenatal dexamethasone on spatial learning and response to stress is influenced by maternal factors. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279, 899-909.

Brent, G. A. (1999). Maternal hypothyroidism: Recognition and management. *Thyroid*, 9, 661-665.

Collaer, M. L., & Hines, M. (1995). Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychological Bulletin*, 118(1), 55-107.

Contempré, B., Jauniaux, E., Calvo, R., Jurkovic, D., Cambell, S., & de Escobar G.M. (1993). Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77, 1719-1722.

de Bie, H. M. A., Oostrom, K. J., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2010). Brain development, intelligence and cognitive

outcome in children born small for gestational age. *Hormone Research in Pediatrics*, 73(1), 6-14.

de Vries, A., Holmes, M. C., Heijnis, A., Seier, J. V., Heerden, J., Louw, J., et al. (2007). Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Journal of Clinical Investigation*, 117(4), 1058-1067.

Derksen-Lubsen, G., & Verkerk, P. H. (1996). Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: Analysis of literature data. *Pediatric Research*, 39, 561-566.

Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2, 421-430.

Dittmann, R. W., Kappes, M. E. & Kappes, M. H. (1992). Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 17(2-3), 153-170.

Dittmann, R. W., Kappes, M. H., Kappes, M. E., Borger, D., Stegner, H., Willing, R.H., et al. (1990). Congenital adrenal hyperplasia I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology*, 15(5-6), 401-420.

Dodic, M., Hantzis, V., Duncan, J., Rees, S., Koukoulas, I., Johnson, K., et al. (2002). Programming effects of short prenatal exposure to cortisol. *The FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16(9), 1017-1026.

Donaldson, M. D. C., Thomas, P. H., & Love J. G. (1994). Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt-wasting 21-hydroxylase deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, *70*, 214-218.

Dowling, A. L., Iannacone, E. A., & Zoeller, R. T. (2001). Maternal hypothyroidism selectively affects the expression of neuroendocrine-specific protein a messenger ribonucleic acid in the proliferative zone of the fetal rat brain cortex. *Endocrinology*, *142*, 390-399.

Dubrovsky, B. O., Liquornik, M. S., Noble, P., & Gijbsbers, K. (1987). Effects of 5 $\alpha$ -dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain Research Bulletin*, *19*, 635-637.

Emgard, M., Paradisi, M., Pirondi, S., Fernandez, M., Giardino, L., & Calza L. (2007). Prenatal glucocorticoid exposure affects learning and vulnerability of cholinergic neurons. *Neurobiology of Aging*, *28*, 112-121.

Fehm-Wolfsdorf, G., Scheible, E., Zenz, H., Born, J., & Fehm, H.L. (1989). Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, *14*, 433-440.

Filipini, D., Gijbsbers, K., Birmingham, M. K., & Dubrovsky, B. (1991). Effects of adrenal steroids and their reduced metabolites on hippocampal long-term potentiation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *40*, 87-92.

Forget, H., Lacroix, A., Somma, M., & Cohen, H. (2000). Cognitive decline in

patients with Cushing's syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*, 20-29.

French, N. P., Hagan, R., Evans, S. F., Mullan, A., & Newnham, J. P. (2004). Repeated antenatal corticosteroids: Effects on cerebral palsy and childhood behavior. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *190*, 588-595.

Goy, R. W., & McEwen, B. S. (1980). *Sexual differentiation of the brain*. London, UK: Oxford University Press.

Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., Williams, J. R., Knight, G. J., Gagnon, J., et al. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, *341*, 549-555.

Hampson, E., & Kimura, D. (1992). Sex differences and hormonal influences on cognitive function in humans. En J. B. Becker, S. M. Breedlove, & D. Crews (Eds.), *Behavioral endocrinology* (pp.357-398). Cambridge, MA: MIT Press.

Hampson, E., Rovet, J. F., & Altmann, D. (1998). Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Developmental Neuropsychology*, *14*(2), 299-320.

Hauser, J., Dettling-Artho, A., Pilloud, S., Maier, C., Knapman, A., Feldon, J., et al. (2007). Effects of prenatal dexamethasone treatment on postnatal physical, endocrine, and social development in the common marmoset monkey. *Endocrinology*, *148*, 1813-1822.

Hauser, J., Knapman, A., Zürcher, N. R., Pilloud, S., Maier, C., Diaz-Heijtz, R., et al. (2008). Effects of prenatal dexamethasone

treatment on physical growth, pituitary-adrenal hormones, and performance of motor, motivational, and cognitive tasks in juvenile and adolescent common marmoset monkeys. *Endocrinology*, 149(12), 6343-6355.

Helleday, J., Bartfai, A., Ritzen, E. M., & Forsman, M. (1994). General intelligence and cognitive profile in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology*, 19, 343-356.

Huang, W. L., Harper, C. G., Evans, S. F., Newnham, J. P., & Dunlop, S. A. (2001). Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep. *International Journal of Developmental Neurosciences*, 19, 415-425.

Hull, K. L., & Harvey, S. (2001). Growth hormone: roles in female reproduction. *Journal of Endocrinology*, 168(1), 1-23.

Ikegami, M., Jobe, A. H., Newnham, J., Polk, D. H., Willet, K. E., & Sly, P. (1997). Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 178-184.

Inozemtseva, O., Matute, E., & Juárez, J. (2008). Learning disabilities spectrum and sexual dimorphic abilities in Congenital Adrenal Hyperplasia girls. *Journal of Child Neurology*, 23(8), 862-869.

Inozemtseva, O., Matute, E., Zarabozo, D., & Ramírez-Dueñas, L. (2002). Syntactic processing in Turner's Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 17(9), 668-672.

Kalmijn, S., Launer, L. J., Stolk, R. P., de Jong, F. H., Pols, H. A., Hofman, A., et al. (1998). A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(10), 3487-3492.

Kelsco, W. M., Nicholls, M. E. R., & Warne, G. L. (1999). Effects of prenatal androgen exposure on cerebral lateralization in patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Brain and Cognition*, 40, 153-156.

Kelsco, W. M., Nicholls, M. E. R., Warne, G. L., & Zacharin, M. (2000). Cerebral lateralization and cognitive functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Neuropsychology*, 14 (3), 370-378.

Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W., & Hellhammer, D. H. (1996). Stress and drug-induced elevation of cortisol levels impair explicit memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58, 1475-1483.

Klein, R. Z., & Mitchell, M. L. (1999). Maternal hypothyroidism and child development. A review. *Hormone Research*, 52, 55-59.

Klein, R. Z., Sargent, J. D., Larsen, P. R., Waisbren, S. E., Haddow, J. E., & Michell, M. L. (2001). Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *Journal of Medical Screening*, 8, 18-20.

Lagrou, K., Vanderfaeillie, J., Froidecoeur, C., Thomas, M., Massa, G., Tenoutasse, S., et al. (2007). Effect of 2 years of high-dose growth hormone therapy on cognitive and

psychosocial development in short children born small for gestational age. *European Journal of Endocrinology*, 156, 195-201.

Le Tissier, P. R., Carmignac, D. F., Lilley, S., Sesay, A., Phelps, C. J., Houston, P., et al. (2005). Hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) deficiency: Targeted ablation of GHRH neurons in mice using a viral ion channel transgene. *Molecular Endocrinology*, 19, 1251-1262.

Leveroni, C. L., & Berenbaum, S. A. (1998). Early androgen effects on interest in infants: Evidence from children with congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Neuropsychology*, 14(2), 321-340.

Luciana, M., Lindeke, L., Georgieff, M., Mills, M., & Nelson, C. A. (1999). Neurobehavioral evidence for working-memory deficits in school-aged children with histories of prematurity. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 521-533.

Lupien, S., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., et al. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1, 69-73.

Lupien, S., Gillin, C., Frakes, D., Soefje, S., & Hauger, R. L. (1995). Delayed but not immediate effects of a 100 minutes hydrocortisone infusion on declarative memory performance in young normal adults. [Abstracts]. *International Society of Psychoneuroendocrinology*, 25.

Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, 24, 1-27.

Lupien, S. L., Gillin, C. J., & Hauger, R. L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose-response study in humans. *Behavioral Neuroscience*, 113, 420-430.

Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Ostrosky, F. (2007). *Evaluación Neuropsicológica Infantil - ENI*. Guadalajara: Manual Moderno/Universidad de Guadalajara.

Mauri, M., Sinofiani, E., Bono, G., Vignati, T., Berselli, M. F., Attanasio, R., et al. (1993). Memory impairment in Cushing's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 87(1), 52-55.

McEwen, B. S. (1994). Glucocorticoid-biogenic amine interaction in relation to mood and behavior. *Hormones and Behavior*, 28, 396-405.

McGuire, L. S., Ryan, K. O., & Omenn, G. S. (1975). Congenital adrenal hyperplasia: II. Cognitive and behavioral studies. *Behavior Genetics*, 5, 175-188.

Meyer-Bahlburg, H. F., Feinman, J. A., MacGillivray, M. H., & Aceto, T. Jr. (1978). Growth hormone deficiency, brain development, and intelligence. *American Journal of Diseases of Children*, 132, 565-572.

Mirabella, G., Feig, D., Astzalos, E., Perlman, K., & Rovet, J. F. (2000). The effect of abnormal intrauterine thyroid hormone economies on infant cognitive abilities. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 13, 191-194.

- Morreale de Escobar, G., Obregón, M. J., & Escobar del Rey, F. (2000). Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or maternal hypothyroxinemia? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *85*, 3975-3987.
- Nass, R., & Baker, S. (1991). Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Child Neurology*, *6*, 306-312.
- Newcomer, J. W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K., & Bardgett, M. E. (1994). Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *Journal of Neuroscience*, *14*, 2047-2053.
- Olweus, D., Mattsson, A., Schalling, D., & Low, H. (1980). Testosterone, aggression, physical, and personality dimensions in normal adolescent males. *Psychosomatic Medicine*, *42*, 253-269.
- Owen, D., Andrews, M. H., & Matthew, S. G. (2005). Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*, 209-226.
- Patchev, V.K. & Almeida, O.F.X. (1996). Gonadal steroid exert facilitating and "buffering" effects on glucocorticoid-mediated transcriptional regulation of corticotrophin-releasing hormone and corticosteroid receptor genes in rat brain. *Journal of Neuroscience*, *16*, 7077-7084.
- Paul, D. A., Leef, K. H., Stefano, J. L., & Bartoshesky, L. (2000). Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clinical Pediatrics*, *39*, 651-656.
- Penington, B. F., Heaton, R. K., Karzmark, P., Pendleton, M. G., Lehman, R., & Shucsr, D. W. (1985). The neuropsychological phenotype in Turner syndrome. *Cortex*, *21*, 391-404.
- Phillips, S. M., & Sherwin, B. B. (1992). Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, *17*, 485-495.
- Phoenix, C. H., Goy, R. W., Gerall, A. A., & Young, W. C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*, *65*, 369-382.
- Plante, E., Boliek, C., Binkiewicz, A., & Erly, W. K. (1996). Elevated androgen, brain development and language/learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *38*, 423-437.
- Reiss, A. L., Mazzocco, M. M. M., Greenlaw, R., Freund, L. S., & Ross, J. L. (1995). Neurodevelopmental effects of X monosomy: A volumetric imaging study. *Annals of Neurology*, *38*, 731-738.
- Resnick, S. M., Metter, E. J., & Zonderman, A. B. (1997). Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory: A possible protective effect? *Neurology*, *49*, 1491-1497.
- Rivas, M., & Naranjo, J. R. (2007). Thyroid hormones, learning and memory. *Genes, Brain and Behavior*, *6*(1), 40-44.

- Rosenzweig M. R., & Leiman, A. I. (1992). *Psicología fisiológica*. Madrid, España: McGraw-Hill.
- Ross, J. L., Feullan, P., Kushner, H., Roeltgen, D., & Cutler, G. B. Jr. (1997). Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(6), 1814-1817.
- Rovet, J. (1999). Behavioral and cognitive anomalies associated with congenital hypothyroidism. En P. Hauser, & J. Rovet (Eds.), *Thyroid diseases of infancy and childhood*. (pp. 85-126). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Rovet, J. F., & Hepworth, S. L. (2001). Dissociating attention deficits in children with ADHD and congenital hypothyroidism using multiple CPTs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 1049-1056.
- Setiawan, E., Jackson, M. F., MacDonald, J., & Matthews, S. G. (2007). Effects of repeated prenatal glucocorticoid exposure on long-term potentiation in the juvenile guinea-pig hippocampus. *Journal of Physiology*, 581(3), 1033-1042.
- Siegel, L. S., Saigal, S., Rosenbaum, P., Morton, R. A., Young, A., Berenbaum, S., et al. (1982). Predictors of development in preterm and full-term infants: a model for detecting the at risk child. *Journal of Pediatric Psychology*, 7, 135-148.
- Sinforiani, E., Livieri, C., Mauri, M., Bisio, P., Sibilla, L., Chiesa, L., et al. (1994). Cognitive and neuroradiological findings in congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 19(1), 55-64.
- Sinha, R. A., Pathak, A., Mohan, V., Bandyopadhyay, S., Rastogi, L., & Godbole, M. M. (2008). Maternal thyroid hormone: a strong repressor of neuronal nitric oxide synthase in rat embryonic neocortex. *Endocrinology*, 149, 4396-4401.
- Sloviter, R. S., Dean, E., & Neubort, S. (1993). Electron microscopic analysis of adrenalectomy-induced hippocampal granule cell degeneration in the rat: apoptosis in the adult central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, 330(3), 337-351.
- Smith, M. O., Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., Gertner, J. M., Raskin, L. A., & Gelwan, E. M. (1985). Exogenous GH levels predict attentional performance: a preliminary report. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 6, 273-278.
- Starkman, M. N., Giordans, B., Berent, S., Schork, M. A., & Scheuingat, D. E. (2001). Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosomatic Medicine*, 63, 985-993.
- Tauber, S. C., Schlumbohm, C., Schilg, L., Fuchs, E., Nau, R., & Gerber, J. (2006). Intrauterine exposure to dexamethasone impairs proliferation but not neuronal differentiation in the dentate gyrus of newborn common marmoset monkeys. *Brain Pathology*, 16, 209-217.
- Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., & DeJesus, O., et al. (1994). Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Hormones and Behavior*, 28(4), 336-348.
- van Londen, L., Goekoop, J. G., Zwinderman, A. H., Lanser, J. B., Wiegant, V. M., & De Wied, D. (1998).

Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychological Medicine*, 28(2), 275-284.

van Pareren, Y. K., Duivenvoorden, H. J., Slijper, F. S., Koot, H. M., & Hokken-Koelega, A. C. (2004). Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 5295-5302.

Vilar, L., Freitas, M. C., Lima, L. H., Lyra, R., & Kater, C. E. (2007). Cushing's syndrome in pregnancy: An overview. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 51(8), 1293-1302.

Vulsma, T., Gons, M. H., & de Vijlder, J. (1989). Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid dysgenesis. *New England Journal of Medicine*, 321, 13-16.

Whelan, T. B., Schteingart, D. E., Starkman, M. N., & Smith, A. (1980). Neuropsychological deficits in Cushing's syndrome. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 168(12), 753-757.

Williams, C. L., Banett, A. M., & Meck, W. H. (1990). Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. *Behavioral Neuroscience*, 104, 84-97.

Williams, G. R. (2008). Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid

hormone. *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 784-794.

Wisniewski A.B., Migeon C.J., Meyer-Bahlburg H.F.L., Gearhart J.P., Berkovitz G.D., Brown T.R. et al. (2000). Complete androgen insensitivity syndrome: Long-term medical, surgical and psychosexual outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(8): 2664-2669.

Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., et al. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1297-1303.

Wolkowitz, O. M., Weingartner, H., Rubinow, D., Jimerson, D., Kling, M., Berretini, W., et al. (1993). Steroid modulation of human memory: biochemical correlates. *Biology and Psychiatry*, 33, 744-746.

Young, A. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Cowen, P. J. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology*, 145, 260-266.

Zoeller, R. T., & Rovet, J. (2004). Timing of thyroid hormone action in the developing brain: Clinical observation and experimental findings. *Journal of Neuroendocrinology*, 16, 809-818.