



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

INFLUENCIA DE UNA INTERVENCIÓN ALIMENTARIA
SOBRE LOS POTENCIALES RELACIONADOS
A EVENTOS EN EL SÍNDROME DE DOWN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA

DAFFNE BARAJAS TOLEDO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. REYES HARO VALENCIA

REVISORA DE TESIS:

DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA

SINODALES:

DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

MTRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ

DR. OCTAVIO CÉSAR GARCÍA GONZÁLEZ



Facultad
de Psicología

México, D. F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo formó parte del protocolo de investigación “Neuroalimentación como apoyo al desempeño fisiológico y en las habilidades cognitivas en personas con Trisomía 21, Trastornos del Espectro Autista y Trastorno por Déficit de Atención” sustentado por Palsgaard Industri de México, S. de R. L. de C. V. Se agradece a los coordinadores del proyecto: Ing. Edilberto Sánchez, Lic. Mónica Apodaca y Lic. Elvira Portillo.

La sede del presente trabajo fue la Clínica de Trastornos del Sueño de la Facultad de Medicina, UNAM, Hospital General de México, se agradece al Dr. Reyes Haro y al Dr. Daniel Santana.

Se agradece a Integración Down I.A.P., a la Lic. Margarita Mayoral y a la Lic. Estela Falcón por permitir el acceso a la población para que se llevara a cabo el estudio.

AGRADECIMIENTOS

A mí querida Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Psicología, porque haber ingresado ha sido una de las experiencias más gratificantes de mi vida, porque me abrieron un mundo de posibilidades y personas.

Al Dr. Reyes Haro Valencia por permitirme incorporarme a su equipo de trabajo para la realización de mi tesis, por el apoyo e interés brindado.

Al Dr. Daniel Santana Vargas por todas las enseñanzas, por compartirme tus conocimientos y experiencias, por la paciencia y por tu amistad.

Gracias a mi revisora y sinodales: Dra. Irma Yolanda del Río Portilla, Dr. Fructuoso Ayala Guerrero, Mtra. Itzel Graciela Galán López y Dr. Octavio César García González por sus comentarios y observaciones que ayudaron a enriquecer y mejorar este trabajo, además de permitirme verlo desde diferentes perspectivas.

Quiero agradecer infinitamente a mis papás Rocio y Luis, por darme su apoyo siempre, por impulsarme a lograr lo que deseo, por motivarme a dar lo mejor de mí, por todo su cariño, por ayudarme a salir adelante en los momentos más difíciles, por darme todo lo necesario y más, les estaré por siempre agradecida. Quiero además, dedicarles este logro porque sin todo lo que han hecho por mí, no habría sido posible alcanzarlo, los amo infinitamente.

A mi hermana por ser siempre mi apoyo y mi ejemplo, por quererme y cuidarme tanto, te adoro.

A José porque estuviste conmigo desde que fui aceptada para ingresar a la facultad, porque has disfrutado de mis logros y has sufrido conmigo los malos ratos, pero sobre todo porque siempre estuviste ahí dándome tu apoyo incondicional, motivándome a seguir, porque siempre has creído en mí, tu mejor que nadie sabe lo que esto significa para mí, gracias por todo H.M.S., te amo.

A mis queridos abuelitos y primos, especialmente a Karen, Michelle, Meli, Evelyn, Itzel, Mariana, Ana, Lily y Alan.

A mis amigos de hace ya muchos años, que a veces cerca o a veces lejos, pero que siempre han estado conmigo, los adoro: Paola, Ana Karen, Stephani, Bernardo, Adriana, Tania, Bety, Rodrigo, José y Omar.

A Gaby, Elena y Celeste por el apoyo, la motivación, el cariño y porque más que la universidad, compartimos y creamos ésta hermosa e invaluable amistad. También gracias a Bety, por lo poco o mucho que compartimos, por el gusto de haberte conocido y haber trabajado contigo.

A Arlette, Cham y Cassandra, por tantas fiestas y tantas risas, por esa amistad tan única, por la apatía y la simpleza compartidas.

Cham gracias por estar cada vez que lo necesito, por creer en mí y motivarme a dar siempre lo mejor.

A Ale Ramos y Daniel Lorenzo por el apoyo y la linda amistad.

A Elvira Portillo por tu apoyo y cariño.

A Claudia Foronda por las risas, por todo el apoyo de los últimos meses y por la amistad que hemos comenzado.

A mis profesores de la facultad, en especial a los que lograron transmitirme su pasión por las neurociencias.

A mis compañeros de la facultad que hicieron especial esta etapa de mi vida.

Gracias a todas las personas que han formado y forman parte de mi vida y que junto conmigo disfrutaron de éste logro, en el que se ve reflejado toda la paciencia, el esfuerzo y la dedicación, pero sobre todo lo que resulta para mí invaluable: el aprendizaje, el crecimiento personal y profesional que con esto he podido construir y que da la pauta para un nuevo comienzo.

“Sabemos lo que somos, pero ignoramos lo que podemos llegar a ser”

William Shakespeare

ÍNDICE

Abreviaturas.....	7
Resumen.....	8
I. Introducción.....	10
II. Antecedentes	
2.1 Síndrome de Down.....	12
2.2 Electroencefalograma.....	20
2.3 Potenciales Relacionados a Eventos.....	23
2.3.1 Potencial de Disparidad (Mismatch Negativity).....	27
2.3.2 Potenciales Relacionados a Eventos en Síndrome de Down.....	34
2.4 Estudios de Intervención Alimentaria en humanos y en el modelo animal de Síndrome de Down.....	35
III. Justificación.....	40
IV. Objetivos	
4.1 Objetivo General.....	41
4.2 Objetivos Específicos.....	41
V. Hipótesis.....	41
VI. Método	
6.1 Variables.....	42
6.2 Participantes.....	43
6.3 Tipo y diseño de estudio.....	44
6.4 Procedimiento.....	44

6.5 Análisis estadístico.....	49
VII. Resultados	
7.1 Comparación Grupo Control-Grupo Síndrome de Down Pre.....	50
7.2 Comparación Grupo Síndrome de Down Pre-Post Dieta.....	53
7.3 Comparación Grupo Síndrome de Down Pre-Post Combinado.....	56
VIII. Discusión.....	59
IX. Conclusiones.....	64
X. Consideraciones.....	64
XI. Referencias.....	65

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
CI	Cociente Intelectual
dB	Decibeles
D.E.	Desviación estándar
EEG	Electroencefalograma
Hz	Hertz o ciclos por segundo
<i>LTP</i>	Potenciación a Largo Plazo/ <i>Long-term potentiation</i>
MEG	Magnetoencefalografía
ms	Milisegundos
NAC	N-acetil-cisteína
NMDA	Receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato
<i>oddball</i>	Paradigma en el que se presenta un estímulo frecuente, repetitivo o estándar y un estímulo incongruente y ocasional
PLP	Fosfato de piridoxal
PRE	Potenciales Relacionados a Eventos
SD	Síndrome de Down
SNC	Sistema Nervioso Central
SNE	Sistema Nervioso Entérico

RESUMEN

El Síndrome de Down (SD), es la alteración cromosómica más común entre los nacimientos vivos, así como la causa más frecuente de discapacidad intelectual.

Algunos presentan alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), lo que lleva a diferencias en el procesamiento cognitivo, también presentan alteraciones gastrointestinales como intolerancia al gluten (proteína del trigo). Se ha sugerido que llevar a cabo modificaciones en la alimentación puede ayudar a mejorar las funciones cognitivas, por lo que se han realizado estudios al respecto, sin embargo, no hay conclusiones sobre su eficacia.

En el SD se han evaluado procesos cognitivos mediante técnicas neurofisiológicas, como los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE), los cuales permiten conocer con una excelente resolución temporal las variaciones en la actividad electroencefalográfica que se generan en respuesta a estímulos que en el diseño experimental se consideran como eventos. Los PRE constan de componentes que se asocian al procesamiento de la información tanto sensorial como cognitiva. El PRE denominado Potencial de Disparidad (Mismatch Negativity; MMN) se obtiene por estimulación auditiva repetitiva presentada en secuencias de tonos idénticos o estándar y tonos diferentes ocasionales, los cuales generan componentes de reconocimiento o de diferencias entre los estímulos. Dichos procesos son automáticos y están guiados por mecanismos de la memoria sensorial pre-atencional. El Potencial de Disparidad no requiere que se emita una respuesta conductual o de la dirección de la atención, por lo que se puede obtener de forma pasiva, lo cual lo convierte en un PRE ideal para personas con SD. El objetivo de la investigación fue evaluar las diferencias en el Potencial de Disparidad entre personas con SD y controles y el efecto de una intervención alimentaria en el grupo con SD.

Método: Participaron 12 personas con SD (media 15, D.E. 4.1) (6 hombres, 6 mujeres) y doce controles pareados por edad y sexo. Seis participantes con SD fueron asignados al Grupo Dieta y 6 al Grupo Combinado para que llevaran a cabo la intervención alimentaria durante siete meses. La intervención alimentaria en el Grupo Dieta consistió en la restricción de alimentos que contaran con gluten

(proteína del trigo) y caseína (proteína de la leche); mientras el Grupo Combinado además de la dieta consumió el Complemento T-2® (Palsgaard Industri de México, S. de R. L. de C. V.). Se registró el Potencial de Disparidad antes y después de la intervención alimentaria. El análisis estadístico consistió en la prueba U de Mann-Whitney para comparar el Grupo Control con el de SD y la prueba de los Rangos con Signo de Wilcoxon para evaluar las diferencias en el grupo con SD después de la intervención alimentaria.

Resultados: previo a la intervención alimentaria, el Grupo SD tuvo diferencias significativas ($p=0.03$) de menor amplitud en el Potencial de Disparidad en comparación con el Grupo Control. En las comparaciones antes y después de la intervención alimentaria se encontró aumento significativo ($p=0.04$) en la amplitud en el Grupo Combinado. No se encontraron diferencias en la latencia en la comparación con el Grupo Control, ni posterior a la intervención alimentaria.

Conclusiones: Las diferencias en la amplitud del grupo con SD respecto del Control pueden asociarse a alteraciones en los procesos pre-atencionales y/o a diferencias funcionales y estructurales de los receptores NMDA. Como resultado de la intervención alimentaria, en el Grupo Combinado, mejoró el Potencial de Disparidad, lo que representa cambios positivos en la discriminación auditiva, en la cantidad de información almacenada en la memoria ecoica o en los procesos pre-atencionales.

Palabras clave: Síndrome de Down, intervención alimentaria, Potencial de Disparidad.

I. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más común entre los nacimientos vivos y es también la causa principal de discapacidad intelectual (National Birth Defects Prevention Network, 2000). Las personas con SD muestran una serie de características físicas distintivas (Cohen, 1999), además de diferencias estructurales en el Sistema Nervioso Central (SNC) presentando un volumen menor en algunas áreas o uno mayor en otras, en comparación con personas sin SD (Weis, Weber, Neuhold, y Rett, 1991); Raz et al., 1995; Pinter, Eliez, Schmitt, Capone y Reiss, 2001; Kesslak, Nagata, Lott y Nalcioglu, 1994; Aylward et al., 1999); estos cambios aunque se presenten de forma homologa no afectan del mismo modo a todas las personas con SD (Lott y Dierssen, 2010).

También tienen mayor probabilidad de presentar la demencia tipo Alzheimer después de los 35 años de edad (Tyrrell et al., 2001; Zigman, Silverman, y Wisniewski, 1996) y un perfil cognitivo con fortalezas en tareas visoespaciales y dificultades en las verbales (Chapman y Hesketh, 2000).

Una característica que es importante destacar son los problemas gastrointestinales (Cohen, 1999) entre los que se incluyen alteraciones del Sistema Nervioso Entérico (SNE) (Moore, 2008), la frecuente presencia de la Enfermedad celíaca caracterizada por una intolerancia al gluten (proteína del trigo) (Cohen, 2006) así como alteraciones metabólicas (Dierssen, Ortiz-Abalia, Arque, Martinez de Lagran y Fillat, 2006). Por todo ello se ha propuesto que el uso de terapias nutricionales puede ayudar a mejorar las funciones cognitivas e implementar el desarrollo de los recién nacidos con SD y han sido llevadas a cabo diversas investigaciones tanto en el modelo animal de SD (ratón Ts65Dn), como en humanos, no obstante no se ha llegado a un consenso sobre la eficacia de dichos tratamientos (Dierssen et al., 2006).

Por otro lado, uno de los métodos utilizados para estudiar la actividad cerebral de forma no invasiva es el electroencefalograma (EEG) (Davidson, Jackson y Larson, 2000) y los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE) (Vila, 1996), los cuales consisten en pequeñas variaciones en la actividad eléctrica cerebral provocadas por la presencia de eventos internos o estímulos externos (Otten y Rugg, 2005). El

Potencial de Disparidad es un PRE endógeno que es provocado por cualquier cambio en la estimulación auditiva que sea discriminable y es guiado por un mecanismo de la memoria sensorial pre-atencional (Tiitinen, May, Reinikainen y Naatanen, 1994). En cuanto a los mecanismos neuroquímicos que subyacen a éste potencial, se han encontrado resultados más sistemáticos en relación a los receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA), que a otros sistemas de neurotransmisión (Kujala, Tervaniemi y Schröger, 2007).

Dado que puede ser registrado incluso cuando no se cuenta con la atención voluntaria de la persona y que no se requiere que se emita una respuesta se convierte en una herramienta ideal para ser utilizada en la población con SD (Duncan et al., 2009; Garrido, Kilner, Stephan y Friston, 2009).

II. ANTECEDENTES

2.1 Síndrome de Down

La alteración cromosómica más común entre los nacimientos vivos con una prevalencia de 1 en 800 y la causa más frecuente de discapacidad intelectual es el SD (National Birth Defects Prevention Network, 2000).

En 1866 John Langdon Down describió por primera vez a este tipo de población como un grupo de personas con retraso mental y con características físicas similares a las razas asiáticas o mongoles; el término “mongoloide” fue ampliamente utilizado para describir a la población, sin embargo alrededor de 1970 dejó de utilizarse ya que resultaba peyorativo. Fue entonces cuando se sustituyó por SD (Baum et al., 2008).

Durante el siglo XIX e incluso en el XX, se propusieron varias teorías como las posibles causas del SD, entre ellas, la tuberculosis maternal o el hipotiroidismo, pero fue en 1959 que Lejeune y sus colaboradores confirmaron la presencia de la trisomía 21 como la causa del SD (Baum et al., 2008). Se han encontrado tres tipos de alteraciones cromosómicas que se asocian al SD: la no disyunción, la translocación y el mosaicismo (Cohen, 1999).

La causa principal del SD es la no disyunción en el 95% de los casos (Sherman, Freeman, Allen y Lamb, 2005), la cual se debe a un error en la segregación de los cromosomas durante la meiosis, lo que ocasiona la formación de un gameto que contiene dos copias del cromosoma 21, que al ser fertilizado con un gameto sin la alteración, da como resultado un cigoto con tres copias del cromosoma 21 en todas las células (Baum et al., 2008). En la mayoría de los casos el cromosoma extra es de origen materno y en un bajo porcentaje (7%), puede provenir del padre (Cohen, 1999).

Otra posible causa de SD menos común es la translocación, la cual ocurre cuando material genético de un cromosoma 21 es anexado a otro cromosoma (Baum et al., 2008), que comúnmente puede ser el 14 o el 21 (Cohen, 1999), obteniendo así

46 cromosomas, de los cuales, uno contiene material adicional proveniente del cromosoma 21 (Baum et al., 2008). La translocación es ocasionada por una nueva mutación, o por herencia de algún padre (Baum et al., 2008) y se cree que es responsable del 4% de los casos (Sherman et al., 2005).

Finalmente, el SD puede producirse a través del mosaicismo en 1 al 2% de los casos (Cohen, 1999). Este mecanismo hace referencia a una no disyunción que a diferencia de la descrita anteriormente, ocurre después de la creación del cigoto, lo que provoca que solo algunas células tengan un cromosoma extra (Cohen, 1999). Los tejidos que presenten esta condición serán determinados por el momento en que tome lugar dicha alteración y por tanto, el fenotipo de estas personas dependerá del número y tipo de células afectadas, por lo que sus características pueden ser más sutiles o completamente iguales a las observadas en personas con Trisomía 21 (Cohen, 1999).

Las personas con SD muestran una serie de características físicas distintivas, que incluyen un perfil aplanado, fisuras palpebrales oblicuas y ascendentes, pliegue del epicanto, puente nasal aplanado, nuca abultada y aplanamiento del cráneo (braquicefalia) (Cohen, 1999).

Otra característica común, son los problemas de oído (Cohen, 1999) que se presentan tanto en la parte externa, como en la media y la interna (Dahle y Baldwin, 1992); en el oído externo se presenta una aurícula pequeña (Aase, Wilson y Smith, 1973), superposición del hélice (Wahrman y Fried, 1970), un antihélice prominente, aurícula saliente, ausencia o malformación de los lóbulos de las orejas y canales auditivos estenóticos o reducidos (Schmid, 1976 citado en Dahle y Baldwin, 1992) lo que puede conllevar a la acumulación de cerumen (Dahle y Baldwin, 1992) y a la efusión del oído medio (Schwartz y Schwartz, 1978; Strome, 1981); en el oído medio se encuentra malformación del estribo (Balkany, Mischke, Downs y Jafek, 1979b; Igarashi, Takahashi, Alford y Johnson, 1977), además se ha reportado alta incidencia de nervios faciales dehiscentes (Balkany et al., 1979b); con respecto al oído interno se presenta una cóclea acortada, ausencia de la válvula utrículo- endolinfática, hipogenesia del canal semicircular

posterior (Igarashi et al., 1977) así como ausencia o menor tamaño de la isla ósea del canal semicircular lateral, lo que representa la displasia de éste (Intrapiromkul, Aygun, Tunkel, Carone y Yousem, 2012), además, se presenta un agrandamiento del canal óseo de la ampolla posterior (Igarashi et al., 1977) y un canal auditivo interno estrecho, que podría implicar de forma indirecta la presencia de aplasia o hipoplasia del nervio coclear (Intrapiromkul, Aygun, Tunkel, Carone y Yousem, 2012). Estas alteraciones dan lugar a un mayor riesgo de infecciones del oído medio (otitis media) (Sacks y Wood, 2003), nasofaringitis o sinusitis (Cohen, 1999), además de una prevalencia significativamente mayor de discapacidad auditiva y de alteraciones otológicas (Dahle y McCollister, 1986).

En diversos estudios con personas con SD se ha encontrado que más del 50% presentan pérdida auditiva, de la cual, la conductiva es la más frecuente y es comúnmente debida a la efusión del oído medio (Brooks, Wooley y Kanjilal, 1972; Balkany, Downs, Jafek y Kraticek, 1979a; Keiser, Montague, Wold, Manue y Pattison, 1981; Dahle y McCollister, 1986; Davies, 1988) o a la acumulación de cerumen en el canal externo del oído (Brooks et al., 1972; Dahle y McCollister, 1986). No obstante, las pérdidas auditivas de tipo neurosensorial y mixta también se presentan en un alto porcentaje en esta población, en comparación con personas sin SD (Park, Wilson, Stevens, Harward y Hohler, 2012), estas pérdidas generalmente están asociadas a anomalías del oído interno (Dahle y Baldwin, 1992).

Por otro lado, también presentan problemas gastrointestinales importantes, como malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal, vómito e intolerancia a los alimentos en las primeras 12 horas de vida, obstrucción intestinal y reflujo gastroesofágico. En ocasiones también pueden presentar dificultades motoras orales para tragar y aspirar (Cohen, 1999).

Además, se ha encontrado que las personas con SD presentan alteraciones en el SNE (Moore, 2008). El SNE es parte del Sistema Nervioso Autónomo e integra la motilidad, secreciones, flujo sanguíneo, respuestas inmunes en patrones de

comportamiento organizados a través de los reflejos neuronales (Hansen, 2003). El SNE se encuentra en las paredes del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano, y en glándulas asociadas (glándulas salivares, páncreas) así como en la vesícula (Hansen, 2003). Cuenta con neuronas sensoriales, interneuronas, motoras musculares y secretomotoras (Hansen, 2003), que tras hacerse una revisión se ha propuesto que tienen propiedades multifuncionales y que responden al mismo tiempo que generan fuerzas musculares (Grundy y Schemann, 2007 citado en Mirre, 2012). Asimismo, está compuesto por tres plexos ganglionares principales, el mientérico o de Auerbach, el submucoso o de Meissner y el mucoso (Hansen, 2003).

Se ha reportado que en el SNE se sintetiza el 95% de la 5-HT y el 50% de la dopamina, así como otros neurotransmisores, los cuales pueden acoplarse a sus receptores en el resto del organismo (Mirre, 2012). Para que el SNE tenga un funcionamiento óptimo, además del correcto estado de los tejidos que le componen es necesario que exista un equilibrio de la flora intestinal, pues se ha observado que un desequilibrio tanto en los neurotransmisores como en la flora intestinal puede conllevar a la presencia de diversas enfermedades (Mirre, 2012).

En personas con SD se ha observado que presentan variaciones en el SNE, como un número reducido de neuronas en los plexos ganglionares esofágicos, lo que podría explicar las disfunciones en esta región que se presentan comúnmente en esta población (Nakazato y Landing, 1986).

También se ha encontrado que tienen mayor probabilidad de presentar la Enfermedad de Hirschsprung (Cohen, 1999), la cual consiste en una alteración congénita en la que hay ausencia de neuronas o células ganglionares en los plexos mientéricos o de Auerbach así como en los submucosos o de Meissner, lo que provoca una alteración en la motilidad intestinal que consiste en una falta de relajación esfinteriana que impide la normal evacuación (Belkind et al., 2002). También se ha reportado que en un 7 a 14% se presenta la Enfermedad Celíaca, caracterizada por una intolerancia al gluten (proteína del trigo) (Cohen, 2006) pero

también se ha considerado que podría incluir a la cebada, al centeno y la avena (Federación de Asociaciones de Celiacos de España, 2014). Ésta enfermedad produce una reacción inflamatoria en la mucosa del intestino delgado que impide la correcta absorción de micro y macronutrientes, asimismo los síntomas más frecuentes que manifiestan las personas que la padecen, son pérdida de peso y de apetito, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, pérdida de masa muscular, retraso del crecimiento, cambios en el estado de ánimo (irritabilidad, apatía, introversión, tristeza) entre otros, sin embargo, éstos pueden ser atípicos o estar ausentes (*Idem*).

Igualmente, las alteraciones metabólicas más comunes son anomalías de las vías de los aminoácidos y desbalance del proceso oxidativo (Dierssen, Ortiz-Abalia, Arque, Martínez de Lagran y Fillat, 2006).

En relación a las diferencias estructurales a nivel del SNC, se encuentra un volumen cerebral total menor en comparación con las personas sin SD (Weis et al., 1991; Raz et al., 1995; Pinter et al., 2001) un volumen del cerebelo desproporcionadamente menor (Weis et al., 1991; Raz et al., 1995), tanto en la materia gris como en la materia blanca, así como un volumen reducido de la materia blanca en el giro temporal superior (Pinter et al., 2001), un menor tamaño en el hipocampo (Kesslak et al., 1994; Raz et al., 1995; Aylward et al., 1999), en el puente de Varolio, en los cuerpos mamilares, así como una tendencia de encogimiento en la corteza prefrontal dorsolateral y el giro cingulado anterior (Raz et al., 1995). Por el contrario, se ha encontrado un volumen relativamente mayor en la materia gris del lóbulo parietal, en la materia blanca del lóbulo temporal y en la materia gris subcortical, específicamente en los ganglios basales y el tálamo (Pinter et al., 2001), así como un giro hipocampal más grande (Kesslak et al., 1994; Raz et al., 1995).

Las alteraciones microestructurales y funcionales del hipocampo han sido asociadas a deficiencias en el almacenamiento a largo plazo de la memoria explícita (Pennington, Moon, Edgin, Stedron y Nadel, 2003). Por otra parte el

volumen reducido del cerebelo se ha asociado principalmente con hipotonía (Lott y Dierssen, 2010) pero también se ha postulado que los circuitos cortico-cerebelares tanto motores como no motores y los cerebelo-límbicos que están implicados en atención, control ejecutivo, adquisición del lenguaje, memoria de trabajo y las emociones podrían estar contribuyendo al fenotipo cognitivo del SD (Strick, Dum y Fiez, 2009). No obstante, aunque se presenten de forma homóloga los cambios estructurales, éstos no afectan del mismo modo a todas las personas con SD (Lott y Dierssen, 2010).

Continuando con las habilidades cognitivas de esta población, se ha encontrado que su desarrollo pareciera llevarse a cabo de forma relativamente típica hasta los dos años y después comienza a atrasarse (Dunst, 1990), esto podría estar relacionado a un retraso en la mielinización durante este periodo (Koo, Blaser, Harwood-Nash, Becker y Murphy, 1992).

Chapman y Hesketh (2000; 2001), describen que el rango de discapacidad intelectual en las personas con SD va desde un rango leve hasta uno severo, y que es posible observar un conjunto de debilidades y fortalezas cognitivas en distintas etapas del desarrollo.

Durante la infancia se presenta un retraso en el aprendizaje cognitivo, en la cognición sensorio-motora, una lenta transición del balbuceo al habla, así como poca inteligibilidad cuando surge el lenguaje, además realizan menores peticiones en forma no verbal y tienen una lenta adquisición del vocabulario hablado. En contraste, presentan un mayor interés de interacción social cara a cara, una mayor comunicación gestual, habilidades de comprensión y memoria visual (*Idem*).

En la niñez, se observan mayores deficiencias en la memoria auditiva y verbal a corto plazo. En cuanto al desarrollo del lenguaje, se encuentran importantes dificultades en las habilidades comunicativas que se relacionan a actividades de la vida cotidiana y la socialización, a la producción de oraciones, además de una mayor omisión de las funciones gramaticales de las palabras y de los verbos. También hay una menor producción de palabras que hacen atribución a estados

internos, así como errores en la producción del sonido y problemas en la inteligibilidad; por otro lado, es posible observar una fortaleza en la comprensión a través de la cognición no verbal (*Idem*).

Hacia la adolescencia, se presentan dificultades en la memoria de trabajo, en lo que respecta a las funciones ejecutivas tanto verbales como visuales, problemas de inhibición y en el almacenamiento a corto plazo auditivo y visual. También se encuentran un retraso en el lenguaje expresivo en comparación con los niveles de comprensión y la edad mental, además de una aparición retrasada de la comprensión sintáctica, así como una estructuración de las oraciones más retrasada cuando se compara con el vocabulario tanto en comprensión como en producción. Por otra parte, en relación a las fortalezas, la comprensión del vocabulario puede sobrepasar la cognición no verbal con la experiencia. El aprendizaje del lenguaje continúa a lo largo de la adolescencia tardía y la juventud tanto en la comprensión como en la producción, además la inteligibilidad mejora con el transcurso de la edad y a través del continuo trabajo terapéutico (*Idem*).

Al intentar encontrar un perfil cognitivo que caracterice a esta población se ha encontrado que muestran fortalezas en tareas visoespaciales, mientras presentan grandes dificultades en tareas verbales (Chapman y Hesketh, 2000).

Asimismo, el SD está caracterizado por un retraso en el desarrollo de las funciones motoras, como consecuencia de distintas discapacidades como la hipotonía muscular, hiperextensibilidad de las articulaciones, un retraso en la adquisición del control postural y fallas en el equilibrio (Coyle, Oster-Granite y Gearhart, 1986). Este retraso en el desarrollo motor sin duda alguna limita la exploración y experiencias motoras, lo que puede provocar un cambio en la percepción, en la cognición espacial y en el desarrollo en general (Virji-Babul, Jobling, Elliot, y Weeks, 2011), aunado a esto, la presencia de diferencias en el atendimiento y procesamiento de la información durante el desarrollo temprano, puede repercutir en la capacidad para extraer información saliente tanto en contextos físicos como sociales (Virji-Babul, Kerns, Zhou, Kapur y Shiffar, 2006).

En cuanto a las comorbilidades que se presentan en este síndrome, se estima que las personas más jóvenes (menores de 20 años), con frecuencia presentan conductas disruptivas, trastornos de ansiedad, así como conductas repetitivas, mientras las personas de mayor edad suelen presentar trastornos depresivos mayores (Myers y Pueschel, 1991).

Debido a las numerosas afecciones de salud que se presentan en el SD, es importante verificar que los cambios comportamentales observados no se deban a condiciones médicas y así poder establecer un diagnóstico preciso (Baum et al., 2008). El Trastorno por déficit de atención, Trastorno de oposición desafiante y Trastornos de la conducta también pueden presentarse (Baum et al., 2008). Además se ha encontrado que los Trastornos del espectro autista ocurren con mayor frecuencia en niños con SD en comparación con la población en general (Baum et al., 2008), pues en ésta se presenta en 15 niños por cada 10 000, mientras se estima que en la población con SD se presenta en un 5 a 10% de ella (Cohen, 1999). Las personas con SD parecen desarrollar una forma de autismo desintegrativo, ya que los niños aparentemente cuentan con un adecuado desarrollo cognitivo, del lenguaje y de las habilidades adaptativas, que sufre una dramática regresión en la que surgen las características típicas del autismo (Cohen, 1999).

Conjuntamente, se ha encontrado que personas con SD tienen mayor probabilidad de presentar la demencia tipo Alzheimer después de los 35 años (Tyrrell et al., 2001; Zigman, Silverman, y Wisniewski, 1996). La mayoría de las personas con SD después de esta edad desarrollan signos neuropatológicos como placas seniles y ovillos neurofibrilares (Zigman et al., 1996) pero no todos desarrollan los síntomas clínicos asociados a la enfermedad (Nieuwenhuis-Mark, 2009). Las personas con SD que llegan a desarrollar la enfermedad como tal, la presentan hasta después de los 50 años (Zigman et al., 1996). El riesgo de desarrollar la demencia de Alzheimer, parece ser independiente del estilo de vida, el grado de retraso mental y el género (Prasher, Chowdhury, Rowe y Bain, 1997) sin embargo, algunos factores ambientales en combinación con ciertas características genéticas

pueden incrementar el riesgo (por ejemplo fumar, niveles altos de colesterol, golpes en la cabeza, edad de los padres, etc.) (Farrer et al., 1997).

2.2 Electroencefalograma

Existen diversos métodos para estudiar la actividad cerebral asociada a funciones perceptuales, cognitivas y motoras de forma no invasiva, estos pueden dividirse en los “hemodinámicos” que miden la actividad cerebral de forma indirecta a través del registro de los cambios en variables vasculares que están asociadas a cambios en la actividad neural, y los “electromagnéticos” los cuales miden directamente la actividad cerebral a través del registro de campos electromagnéticos generados por ciertas poblaciones de neuronas (Otten y Rugg, 2005). Uno de ellos es el EEG, el cual se utiliza para obtener una medida de la función cerebral y permite hacer inferencias acerca de la actividad cerebral de una determinada región (Davidson et al., 2000). Este se obtiene a través del registro de los potenciales eléctricos cerebrales mediante la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo (Binnie y Prior, 1994); anteriormente se asumía que la actividad eléctrica cerebral que se registraba eran potenciales de acción sumados, sin embargo, ahora se considera que se trata más de potenciales postsinápticos tanto excitatorios como inhibitorios, ya que los campos eléctricos de alta frecuencia que son asociados a los potenciales de acción, disminuyen claramente cuando se distancian de su origen, además de que el cráneo y el propio tejido cerebral actúan como pequeños filtros de dicha actividad, por lo que difícilmente la actividad registrada por el EEG representa a los potenciales sinápticos o a la suma de estos (Davidson et al., 2000). En otras palabras puede decirse que el EEG es el promedio espacio-temporal de potenciales postsinápticos sincrónicos que surgen en las células piramidales orientadas radialmente en los giros corticales (Binnie y Prior, 1994). En relación a la ritmicidad del EEG, se sabe que la neocorteza determina la actividad resonante oscilatoria cerebral, mientras el

tálamo se encarga de ajustar su frecuencia oscilatoria para que logre ser sincrónica (Steriade, Deschênes, Domich y Mulle, 1985; Nunez 1995).

Las medidas derivadas de la actividad eléctrica cerebral tienen una resolución temporal intrínseca muy precisa, por lo que deben ser registradas de modo que se permita una resolución temporal en el dominio de los milisegundos (ms) (Davidson et al., 2000). Esto hace que dichas medidas sean ideales para ligarlas con cambios comportamentales que ocurren en periodos cortos de tiempo (*Idem*). Los cambios en la actividad neuronal pueden ser detectados de forma inmediata en el EEG, algo que ocurre de forma retrasada en aquellas técnicas que utilizan medidas hemodinámicas (Cohen, 1996). Por otro lado, esta técnica cuenta poca resolución espacial a diferencia de aquella que aportan los métodos basados en procesos metabólicos o hemodinámicos cerebrales (Davidson et al., 2000).

El EEG puede ser caracterizado por diferentes parámetros, de los cuales los más utilizados son la amplitud y la frecuencia, estos parámetros sirven para diferenciar entre distintos estados comportamentales (*Idem*). El ritmo denominado delta tiene una frecuencia de 0.5-3.5 Hertz o ciclos por segundo (Hz) y una amplitud entre 20 y 200 microvolts (μV), aparece durante el sueño y es signo de patología si se presenta durante la vigilia; el ritmo theta tiene una frecuencia de 4-7 Hz y una amplitud de entre 20 y 100 μV cuando se presenta en adultos se ha asociado a estados emocionales intensos y a la presencia de patología cerebral (Vila, 1996) pero generalmente se presenta en niños despiertos y relajados (Pond, 1963), el ritmo alfa tiene una frecuencia de 8-12 Hz y una amplitud de 20-60 μV y se observa mientras las personas están despiertas en estado de relajación y con los ojos cerrados; por último el ritmo beta corresponde a una frecuencia mayor de 13 Hz y hasta 30, así como amplitudes de 2-20 μV y es típico de la actividad física o mental (Vila, 1996).

Para llevar a cabo el registro de EEG, puede hacerse referencia a algunos procedimientos específicos que son la captación, modulación y registro de la señal (Vila, 1996).

Para llevar a cabo la captación se utilizan electrodos que consisten en discos huecos o copas compuestas de cloruro de plata, oro o estaño, que son llenados con un gel conductor antes de ser colocados; es necesario que todos los electrodos que serán ocupados en dicho registro estén compuestos del mismo material para así evitar artefactos (Davidson et al., 2000), además previo a la colocación, es necesaria la limpieza de la piel con alcohol o acetona, así como con pasta electrolítica (Vila, 1996). Los electrodos pueden ser colocados de forma individual utilizando algún material adhesivo, o en grupo mediante el empleo de una gorra o algún sistema de colocación (Davidson et al., 2000). El Sistema Internacional 10-20, ha sido la elección tradicional por la mayoría de los investigadores de EEG (Jasper, 1958). Para la colocación de electrodos mediante éste sistema, es necesario tomar en cuenta algunos puntos sobre la superficie de la cabeza de la persona, estos son el nasión e inión y los puntos preauriculares izquierdo y derecho (*Idem*). La distancia entre nasión e inión va desde el origen de la nariz hasta la protuberancia occipital externa, pasando a través del vertex, mientras que los puntos preauriculares son depresiones que pueden ser ubicadas en frente de la parte superior de la abertura del oído, la distancia que existe entre estos puntos permite establecer las medidas transversales (Hector, 1980). La colocación de los electrodos está basada en porcentajes del 10 o 20% de distancia a partir de los puntos mencionados, así cada electrodo tiene una nomenclatura que indica el hemisferio cerebral en el que deberá colocarse (números impares: hemisferio izquierdo; números pares: hemisferio derecho) y la zona de la corteza cerebral que le corresponde (F: frontal, C: central, T: temporal, P: parietal, O: occipital) (Véase figura 1) (Jasper, 1958).

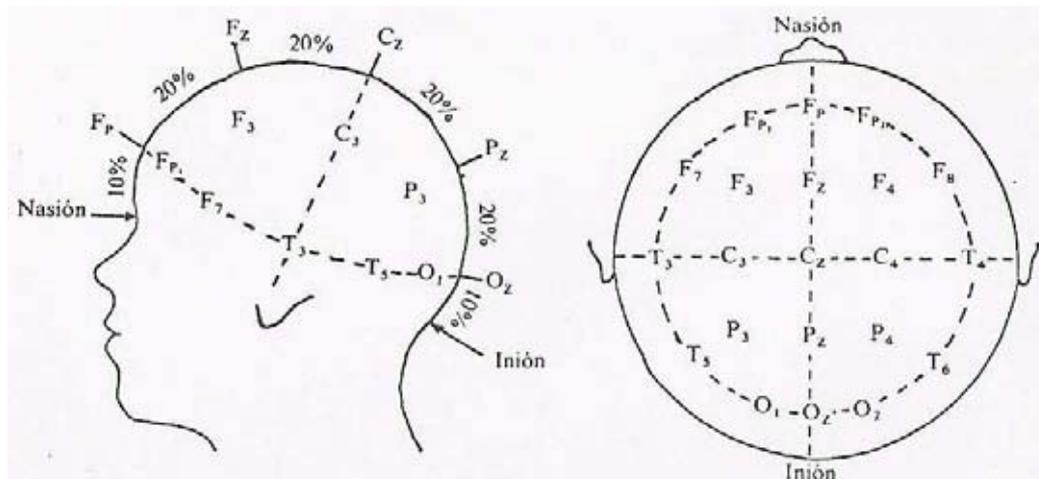


Fig.1. Colocación de electrodos de acuerdo al Sistema 10-20 (Tomado de Fernández-Ballesteros, 1994).

La modulación consiste en emplear filtros de banda para establecer los límites tanto superiores como inferiores de las frecuencias que serán registradas, así como de aquellas señales fisiológicas como los movimientos oculares, que pueden interferir con el registro obtenido (Vila, 1996). Una vez que se ha llevado a cabo la modulación y amplificación de la señal, puede realizarse el registro, ya sea en papel mediante el uso de un sistema poligráfico tradicional o en un sistema computarizado de adquisición de datos, el cual permite convertir el registro de EEG en registro de PRE (Vila, 1996).

2.3 Potenciales Relacionados a Eventos

Los PRE se obtienen a partir del EEG a través de la técnica de promediar (Vila, 1996), y consisten en pequeñas variaciones en la actividad eléctrica cerebral provocadas por la presencia de eventos tanto internos como externos (Otten y Rugg, 2005), los externos pueden ser la presentación de estímulos como flashes, palabras, caras, etc., mientras los internos pueden ser eventos como la toma de decisiones o procesos de atención selectiva (Hillyard et al., 1978; Hillyard y Kutas, 1983; Picton y Hillyard, 1988 citado en Proverbio y Zani, 2002b).

El procedimiento para obtener los PRE consiste en la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo, que como mínimo deben ser dos para así poder medir la diferencia de voltaje, y estos deben estar conectados a amplificadores, cuyos resultados son convertidos a números a través de un convertidor analógico-digital (Fabiani, Gratton y Federmeier, 2007). Los PRE son muestreados a una frecuencia de 100 a 10,000 Hz, dependiendo de las propiedades temporales de la actividad cerebral de interés; posteriormente, son almacenados para poder ser analizados en lo subsecuente (Fabiani et al., 2007).

Para iniciar el análisis de los PRE, es necesario hacer que sea más distinguible la señal, que constituiría a los PRE del ruido, que sería el EEG de fondo. El procedimiento más común para llevar esto a cabo, es la promediación de aquellas muestras del EEG, que tengan una relación temporal consistente con repeticiones de un evento en particular; el número de muestras que se toman depende de una razón señal-ruido. Como resultado de éste procedimiento, debe obtenerse una función voltaje x tiempo (amplitud x latencia) (Fabiani et al., 2007).

Los PRE al ser señales multidimensionales y continuas de ondas que reflejan fluctuaciones del voltaje a través del tiempo (Zani y Proverbio, 2002), pueden presentar tanto ondas positivas (P) como negativas (N) que son generadas por encima del tallo cerebral, tienen una gran distribución sobre el cuero cabelludo (Oken, 1989) y pueden ser nombradas numéricamente, de acuerdo al orden en el que se presentan, o pueden ser nombradas por el promedio de su latencia en ms obtenida en un grupo de personas sanas (Oken, 1989).

Los PRE tienen relación con el inicio de un evento, en comparación con una línea base, previa a dicho evento, por ello, es posible observar cambios en la morfología de las ondas a través de la presencia o ausencia de distintos picos (Zani y Proverbio, 2002), en la latencia, siendo esta el intervalo de tiempo entre el estímulo y un punto específico de las ondas de PRE (Chiapa, 1989), la duración, o la amplitud (tamaño), de uno o más de los picos, así como su distribución a través del cuero cabelludo, bajo diferentes condiciones (Zani y Proverbio, 2002). Además

los PRE permiten obtener una estimación directa del área cerebral antes, durante y después de la exposición al evento de interés, incluso si éste es prolongado (Zani y Proverbio, 2002). Los PRE pueden ser divididos según su latencia, en potenciales de latencia corta, media o larga (Fabiani et al., 2007).

Los potenciales evocados de latencia corta también son conocidos como PRE exógenos (Oken, 1989), su latencia es menor a 10 ms (Fabiani et al., 2007) y son producidos en respuesta a la estimulación sensorial (McGillem y Aunon, 1987), por lo que pueden ser afectados por los cambios físicos en los estímulos presentados, como la intensidad o la frecuencia, además pueden ser registrados incluso cuando la persona se encuentra bajo anestesia general (Oken, 1989). Éstos potenciales son exclusivamente generados por estimulación acústica y consisten en seis ondas positivas que son registradas en la región central de la cabeza (electrodo Cz) y se les identifica con números romanos (Véase figura 2) que representan la activación secuencial provocada por la estimulación auditiva en diferentes centros y vías del tallo cerebral (Proverbio y Zani, 2002). Por sus características son utilizados para el estudio de los mecanismos del procesamiento de la información auditiva en un nivel muy primario así como para establecer la integridad funcional del aparato auditivo (*Idem*).

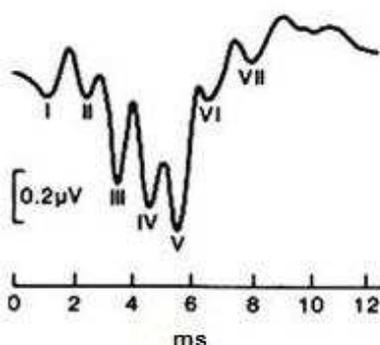


Fig. 2. Representación de la función amplitud (μV) por latencia (ms) de los PRE de Latencia Corta (Tomado y modificado de Fabiani et al., 2007).

Los potenciales evocados de latencia media presentan una latencia entre 10 y 50 ms (Véase figura 3) (Fabiani et al., 2007), y probablemente reflejan la actividad del núcleo talámico así como las etapas iniciales de la llegada de la información a la

región temporal de la corteza auditiva, además puede decirse que representan la respuesta del sistema auditivo a frecuencias específicas en la presentación de estímulos; éstos potenciales son utilizados en análisis audiológicos, no obstante se conoce poco sobre sus funciones específicas (Proverbio y Zani, 2002).

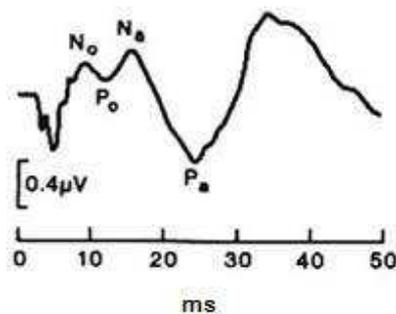


Fig. 3. Representación de la función amplitud (μV) por latencia (ms) de los PRE de Latencia Media (Tomado y modificado de Fabiani et al., 2007).

Los potenciales evocados de latencia larga, están relacionados con aspectos del procesamiento cognitivo y también son conocidos como potenciales evocados cognitivos o PRE endógenos (Oken, 1989). Los potenciales endógenos a diferencia de los potenciales exógenos no son afectados de manera importante por cambios físicos en los estímulos, ya que pueden encontrarse potenciales endógenos casi idénticos en respuesta a estímulos de distintas modalidades (Oken, 1989). Los potenciales endógenos presentan latencias más largas (mayor a 50 ms), mayores amplitudes y menores frecuencias que los potenciales exógenos (Véase figura 4) (Oken, 1989; Fabiani et al., 2007). En contraste con los potenciales exógenos, los potenciales endógenos necesitan ser registrados cuando la persona se encuentra despierta y en un estado de vigilia alerta (Oken, 1989). Además las latencias y amplitudes son afectadas por el estado psicológico en el que se encuentra la persona, incluyendo su experiencia previa, sus intenciones y sus expectativas (Oken, 1989).

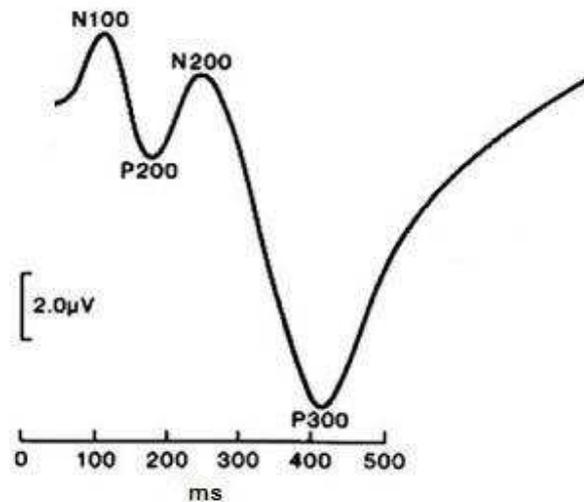


Fig. 4. Representación de la función amplitud (μV) por latencia (ms) de los PRE de Latencia Larga (Tomado y modificado de Fabiani et al., 2007).

2.3.1 Potencial de Disparidad (Mismatch Negativity)

Uno de los componentes de los PRE de latencia larga o endógenos, es el Potencial de Disparidad o Mismatch Negativity, el cual fue descrito por Näätänen, Gaillard y Mantysalo en 1978, como un cambio negativo en la forma de la onda del potencial, que puede ser observado cuando un estímulo “desviado” se presenta entre muchos estímulos “estándar”.

Duncan et al. (2009), lo describen como un PRE que es provocado por cualquier cambio en la estimulación auditiva que sea discriminable, además se piensa que este potencial refleja un proceso automático que detecta diferencias entre un estímulo nuevo y la huella de la memoria sensorial del estímulo precedente. Este proceso es guiado por un mecanismo de la memoria sensorial pre-atencional (Tiitinen et al., 1994).

El Potencial de Disparidad puede ser registrado incluso cuando no se cuenta con la atención voluntaria de la persona y no requiere que se emita ninguna respuesta, lo que lo convierte en una opción ideal para ser registrado en niños muy pequeños o en pacientes con alguna discapacidad (Duncan et al., 2009; Garrido et al., 2009).

El Potencial de Disparidad se ha utilizado en el estudio de los procesos de la memoria sensorial auditiva, en el sistema encargado de discriminar las características de los sonidos, así como cuando estos procesos se encuentran alterados (Kujala et al., 2007).

Aunque se ha reportado que este potencial puede ser observado en la modalidad visual (Tales, Newton, Troscianko y Butler, 1999; Czigler, Balazs, y Pato, 2004) mediante la generación del componente negativo denominado N2, que se encuentra en el rango de latencia de 250-450 ms (Astikainen, Ruusuvirta, Wikgren y Korhonen, 2004; Czigler et al., 2004), existe gran controversia sobre si el grado de automaticidad de este componente puede ser equiparado al observado en el Potencial de Disparidad de modalidad auditiva, o si su generación está basada realmente en un proceso de comparación mnémica (Garrido et al., 2009). Otra modalidad que ha sido reportada en este potencial, es la que implica al sistema somatosensorial, generado por tareas de discriminación fina (Kekoni et al., 1997). No obstante, el Potencial de Disparidad fue originalmente observado en la modalidad auditiva y ha sido ampliamente estudiado en la misma (Kujala et al., 2007).

El procedimiento más común para obtener este potencial, es mediante el paradigma *oddball*, que consiste en la presentación de un estímulo frecuente, repetitivo o estándar y un estímulo incongruente y ocasional (Kujala et al., 2007); los estímulos pueden diferir en tono, duración, intensidad o ubicación (Duncan et al., 2009). Además es importante tratar que el participante ignore los estímulos auditivos mientras se lleva cabo el registro, por lo que comúnmente se utilizan tareas visuales como mirar un video (con sonido bajo o sin sonido) o leer un libro para facilitarlos (Duncan et al., 2009).

El estímulo repetitivo forma una huella mnémica en el sistema auditivo, por lo que cuando se presenta un estímulo nuevo que no coincide con dicha huella, el Potencial de Disparidad se presenta (Näätänen, 1992; Näätänen y Winkler, 1999 citado en Kujala et al., 2007), lo que podría indicar que el sistema auditivo fue capaz de distinguir entre los dos sonidos presentados (Kujala et al., 2007). Sin

embargo, el Potencial de Disparidad refleja un procesamiento de mayor complejidad, que solo el referente a la discriminación de las características físicas de los sonidos, pues incluso refleja un desvío de los eventos o regularidades de los estímulos precedentes más que la desviación de las propiedades estáticas de los estímulos (Näätänen y Winkler, 1999 citado en Kujala et al., 2007). Además, la detección de un elemento novedoso en el medio ambiente, requiere de un sistema de memoria que le permita hacer modelos predictivos de tales cambios (Tiitinen et al., 1994).

El Potencial de Disparidad es generado principalmente de forma bilateral en las cortezas auditivas (Alho, 1995), indicando así un cambio que ocurre de forma automática y pre-perceptual (Näätänen y Michie, 1979), no obstante, se presenta una distribución en diferentes regiones de estas cortezas que parece depender del elemento de sonido que esté cambiando (frecuencia, intensidad, o duración), así como la complejidad del mismo (Alho, 1995).

También se presenta una contribución de la corteza frontal principalmente del hemisferio derecho que podría estar relacionada al enganche atencional que ha sido activado en respuesta a un cambio en la estimulación auditiva (Giard, Perrin, Pernier y Bouchet, 1990). Igualmente, se ha reportado la presencia de generadores del Potencial de Disparidad en el lóbulo parietal (Lavikainen, Huotilainen, Pekkonen, Ilmoniemi y Näätänen, 1994), que reflejarían una detección del cambio auditivo de forma más global (Levänen, Ahonen, Hari McEvoy y Sams, 1996). Por último, en estudios en animales se ha encontrado que en algunas especies, podrían estar implicadas áreas subcorticales como el tálamo y el hipocampo (Csepe, 1995).

El Potencial de Disparidad es comúnmente obtenido al realizar la resta del PRE del estímulo desviado menos el PRE del estímulo estándar (Duncan et al., 2009) y es comúnmente observado como una negatividad fronto-central de aproximadamente 0.5-5 μ V de amplitud, que ocurre en un rango de latencia de 100-250 ms (Véase figura 5), esta además presenta una fase de inversión por

encima del mastoides y otra en sitios laterales posteriores dentro del mismo rango de latencia cuando se utiliza la referencia de la nariz (Duncan et al., 2009).

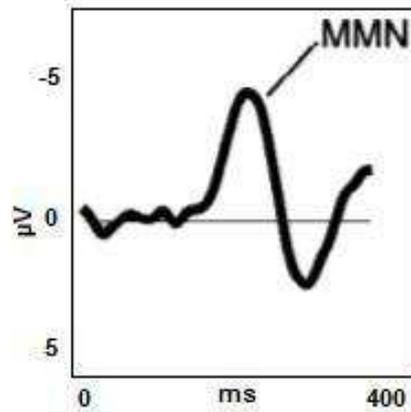


Fig. 5. Potencial de Disparidad (tomado y modificado de Näätänen, Brattico y Tervaniemi, 2002).

Para llevar a cabo la detección de cambios o desviaciones físicas en el medio ambiente, se llevan a cabo comparaciones con las huellas mnémicas que han sido almacenadas por la constante repetición de los patrones de actividad neural, y consolidadas por mecanismos de retroalimentación (McGaugh, 2000). Los mecanismos fisiológicos de las huellas mnémicas no son del todo claros, sin embargo se ha postulado que de ello se encarga la Potenciación a Largo Plazo (LTP por sus siglas en idioma inglés de *Long-term potentiation*) (Martínez y Derrick, 1996; Sanes y Lichtman, 1999).

La LTP se presenta en distintas áreas cerebrales como el hipocampo, la amígdala, la corteza cerebral y el cerebelo, y se sabe que puede mejorar la transmisión sináptica por horas e incluso días (Luscher, Nicoll, Malenka y Muller, 2000). La LTP ocurre cuando una despolarización presináptica originada por algún estímulo proveniente del ambiente se sincroniza temporalmente con una despolarización postsináptica que en ocasiones se origina a partir de la experiencia previa, como un mecanismo de aprendizaje (Martínez y Derrick, 1996), asimismo, esta despolarización refleja una acción cerebral predictiva, ya que compara la información entrante con la almacenada previamente, por lo que se ha

hipotetizado que los estímulos “inesperados” dan origen a una desincronización sináptica que ocasiona el Potencial de Disparidad (Strelnikov, 2007).

La LTP es mediada molecularmente por los receptores NMDA principalmente (Martínez y Derrick, 1996; Sanes y Lichtman, 1999). Aunado a ello, los estudios llevados a cabo en relación a éstos receptores en el Potencial de Disparidad conducen a resultados más sistemáticos, que aquellos llevados a cabo con otros sistemas de neurotransmisión (Kujala, Tervaniemi y Schröger, 2007). Es por ello que se ha propuesto que éstos receptores están implicados en los mecanismos neuroquímicos que subyacen al potencial (Kujala et al., 2007).

En pacientes con esquizofrenia se han observado anomalías en el Potencial de Disparidad, las cuales podrían ser explicadas por una deficiencia en los receptores NMDA (Javitt, Steinschneider, Schroeder y Arezzo, 1996). Conjuntamente a esto, en registros intracorticales del Potencial de Disparidad en monos, éste se encontró suprimido ante la administración de MK-801 (un antagonista de NMDA) (Javitt et al., 1996), y se han encontrado resultados similares en estudios con ratas (Tikhonravov et al., 2008). Estos hallazgos también han sido corroborados utilizando Ketamina (un anestésico que cuenta con propiedades antagonistas de los receptores NMDA), en estudios con ratones (Ehrlichman, Maxwell, Majumdar y Siegel, 2008) así como en humanos sanos (Umbricht et al., 2000). En humanos también se ha encontrado que aquellas personas que presentan una línea base menor del Potencial de Disparidad, son mayormente afectados con pequeñas dosis de ketamina, pues muestran una mayor cantidad de “Respuestas psicóticas” (Umbricht, Koller, Vollenweider y Schmid, 2002).

Por otro lado, en un estudio en el que se administró N-acetil-cisteína (NAC; un precursor del glutatión que puede potenciar la actividad de los receptores NMDA) por seis meses, se encontró que puede corregir algunas de las deficiencias presentadas en el Potencial de Disparidad ante el cambio tono-frecuencia en personas con esquizofrenia, generando un incremento en la amplitud (Lavoie et al., 2008); además se pudo percibir una mejora en la condición clínica de los

mismos (Berk et al., 2008). No obstante, se ha argumentado que en el estudio de Lavoie et al., (2008) el componente que realmente se midió fue N1, lo que podría restarle relevancia a los hallazgos encontrados (Gunduz-Bruce et al., 2012).

Igualmente se ha encontrado que la administración de NAC ayuda a atenuar los efectos conductuales y cognitivos ocasionados por la fenciclidina, el cual es un poderoso antagonista de los receptores NMDA (Baker et al., 2008).

En un estudio realizado en personas sanas, la administración de ketamina provocó una reducción en la amplitud del Potencial de Disparidad únicamente en las desviaciones correspondientes a la frecuencia y la intensidad, mientras la administración solamente de NAC produjo una reducción en la amplitud del Potencial de Disparidad en la desviación de frecuencia, por último, el tratamiento con NAC previo a la administración de ketamina, no atenuó los efectos conductuales, cognitivos y del Potencial de Disparidad inducidos por la ketamina misma (Gunduz-Bruce et al., 2012).

También se ha observado que el alcohol atenúa la amplitud del Potencial de Disparidad en el cambio de tono-frecuencia (Jääskeläinen, Näätänen y Sillanauke, 1996) y que la administración nocturna de Trizolam (una benzodiacepina), genera una reducción en la amplitud del Potencial de Disparidad en la mañana posterior al consumo (Nakagome et al., 1998).

Por otra parte, se ha sugerido que la nicotina puede tener efectos benéficos para la cognición (Näätänen et al., 2011). En personas tanto fumadoras como no fumadoras se observó un aumento en la amplitud del Potencial de Disparidad tras la administración de nicotina (Martin, Davalos y Kisley, 2009); este hallazgo también ha sido corroborado en personas sanas, ya que la nicotina podría estar acelerando y activando un proceso automático y pre-atencional, no así en pacientes esquizofrénicos no fumadores, lo que puede deberse a una deficiencia en el funcionamiento de los receptores nicotínicos implicados en la desregulación del sistema glutamatérgico de estos pacientes (Inami, Kirino, Suzuki y Arai, 2007).

Asimismo, se ha encontrado que la administración transdérmica de nicotina acorta el pico de latencia del Potencial de Disparidad (Inami, Kirino, Inoue y Arai, 2005) y que el uso de AZD3480 (un agonista nicotínico selectivo) en personas sanas, mejora la amplitud y reduce la latencia en el Potencial de Disparidad para tono-frecuencia, sugiriendo así una mejora en los procesos pre-atencionales (Dunbar et al., 2007).

En personas con la Enfermedad de Alzheimer, en las que se sabe que la nicotina tiene efectos benéficos en la cognición, también se ha observado una reducción de la latencia, así como un incremento en la amplitud del Potencial de Disparidad ante el cambio de tono-frecuencia (Engeland, Mahoney, Mohr, Ilivitsky y Knott, 2002).

En cuanto a los cambios que ocurren en este potencial con la edad, aunque éste está presente desde el nacimiento (Naatanen y Alho, 1995), durante la infancia y la adolescencia temprana es influenciado por la cantidad de desviación de los estímulos auditivos y la focalización de la atención, además no suele incrementar su magnitud con la edad a menos que la distinción auditiva sea fácilmente percibida (Segalowitz, Santesso y Jetha, 2010). Para conocer los cambios madurativos en la topografía del Potencial de Disparidad Martin, Shafer, Morr, Kreuzer y Kurtzberg (2003) utilizaron un análisis de densidad de corriente del cuero cabelludo y encontraron que existían cambios significativos en sitios frontales y laterales izquierdos entre niños y adultos; ellos concluyeron que los generadores del Potencial de Disparidad o la orientación de los mismos, no se encuentran totalmente maduros sino hasta los 11 años de edad.

Por otro lado, se ha observado que el Potencial de Disparidad se reduce durante el envejecimiento normal así como en la demencia y trastornos neuropsiquiátricos, lo que se ha asociado con dificultades en la memoria verbal y en las funciones ejecutivas. En personas que muestran un deterioro cognitivo leve también se ha encontrado una amplitud reducida del Potencial de Disparidad, que se asocia con alteraciones pre-atencionales del procesamiento de la información; por ello se ha

propuesto al Potencial de Disparidad como un biomarcador neurofisiológico de personas que se encuentren en riesgo (Mowszowski et al., 2012).

2.3.2 Potenciales Relacionados a Eventos en Síndrome de Down

En cuanto a los estudios de PRE realizados en personas con SD se encuentra el realizado por Díaz y Zurrón (1995), en el que se encontró un patrón de alteraciones cognitivas y neurofuncionales; en los PRE de latencia corta se pudo observar un acortamiento en las latencias de los picos II, III, IV y V, así como un acortamiento de los intervalos interpico I-II y I-III ante estímulos de 45 o más decibeles (dB) de Nivel de Sensación y una amplitud reducida en el pico III en respuesta a estímulos de 65 dB de Nivel de Sensación; en los PRE de latencia media se encontró una latencia más prolongada de Na; finalmente en los PRE de latencia larga en una tarea *oddball* pasiva, se mostraron latencias aumentadas de N1, P2, N2 y P3, así como ausencia de habituación en respuesta a estímulos repetidos. Esta falla en el proceso de habituación a nivel electrofisiológico implicaría alteraciones en la memoria a corto plazo, en el reconocimiento y en el aprendizaje, procesos que subyacen a muchas de las alteraciones tanto cognitivas como comportamentales que se presentan en esta población (Schafer y Peeke, 1982).

Únicamente se cuenta con un estudio del registro del Potencial de Disparidad en SD (Lalo, Vercueil, Bougerol, Jouk y Debû, 2005), en el cual el potencial se encontró ausente en algunos casos en personas adultas jóvenes (media de 25 años) y cuando se encontró tendía a presentar una amplitud menor y una mayor latencia en comparación con el grupo control, esto puede deberse a una falla en la detección automática de diferencias entre el estímulo “estándar” y el estímulo “desviado”. Las condiciones experimentales utilizadas por éste estudio difieren de las nuestras, ya que ellos no usaron una tarea secundaria a la estimulación auditiva (un video sin sonido en nuestro caso), un requisito indispensable del paradigma, por lo que los resultados no pueden ser del todo comparables, sin

embargo, al ser el único estudio con el que se cuenta, sí se utilizó como referencia del Potencial de Disparidad en el SD.

Pekkonen, Osipova, Sauna-Aho y Arvio (2007), registraron las respuestas P50m y N100m en personas con SD mediante la técnica de magnetoencefalografía (MEG), cuya resolución temporal es similar a la del EEG, pero que es más sensible a corrientes orientadas cortical y tangencialmente (Mäkelä et al., 2006 citado en Pekkonen et al., 2007). Ellos encontraron que cada participante mostraba un retraso tanto en P50m como N100m, y que además esta última se encontraba atenuada. Estos hallazgos indicarían que el procesamiento auditivo pre-atencional presenta un retraso, además sugieren que la señal de procesamiento que subyace a la detección de estímulos auditivos se encuentra alterada en ambos hemisferios y que esta podría estar relacionada con la destrucción de neuronas colinérgicas.

También, en un estudio con adultos con discapacidad intelectual pero sin SD, se encontró una mayor latencia en el componente N1 y una menor amplitud en el Potencial de Disparidad, en comparación con un grupo de adultos sin discapacidad, además no se encontraron importantes diferencias en cuanto a la amplitud de N1 y la latencia del Potencial de Disparidad. Con estos resultados se sugiere que las personas con discapacidad intelectual podrían presentar un discreto mal funcionamiento en los sistemas detectores en la memoria sensorial auditiva (Ikeda, Hashimoto, Hayashi y Kanno, 2009).

2.4 Estudios de Intervención Alimentaria en humanos y en el modelo animal de Síndrome de Down

Debido a los problemas gastrointestinales y alteraciones metabólicas presentes en el SD, se ha argumentado que el uso de terapias nutricionales puede restaurar las funciones cognitivas e implementar el desarrollo de los recién nacidos con SD, sin embargo no se ha llegado a un consenso de la eficacia de dichos tratamientos (Lockrow et al., 2009; Moon et al., 2010; Harrell, Capp, Davis, Peerless y Ravitz,

1981; Pruess, Fewell y Bennett, 1989; Frager, Barnet, Weiss y Coleman, 1985; Ani, Grantham-McGregor y Muller, 2000; Salman, 2002; Ciaccio et al., 2003; Thiel y Fowkes, 2005; Ellis et al., 2008; Dierssen, Ortiz-Abalia, Arque, Martinez de Lagran y Fillat, 2006).

El uso de terapias nutricionales como la intervención alimentaria consiste en elegir alimentos y nutrientes que sean adecuados fisiológica y metabólicamente para una determinada población, esta se logra mediante una dieta específica o mediante coadyuvantes como son los complementos alimenticios.

En el modelo animal de SD, el ratón Ts65Dn se ha administrado la vitamina E (cuya función es antioxidante) y se ha encontrado una mejoría en la ejecución en tareas de memoria de trabajo espacial, así como una disminución de la degeneración colinérgica de las neuronas del prosencéfalo basal que es característica del SD, y que probablemente contribuye a los altos niveles de estrés oxidativo presentes en esta población (Lockrow et al., 2009).

En otro estudio con éste modelo animal, se enriqueció la dieta de la madre durante el embarazo y la lactancia con colina, y se encontró una notable mejora en el desempeño en tareas de atención visual de los hijos trisómicos adultos, en comparación con aquellos cuya madre no recibió el suplemento, e incluso pudo observarse un desempeño muy similar en relación a los controles sin trisomía en algunas tareas (Moon et al., 2010).

Harrell et al., (1981), realizaron un estudio con sujetos con retraso mental, incluyendo a 5 participantes con SD; ellos utilizaron un suplemento que contenía minerales y vitaminas. En un primer periodo de investigación, los niños que recibieron el suplemento aumentaron su promedio de CI de 5.0-9.6 puntos, mientras aquellos que recibieron placebo no mostraron cambios. En el segundo periodo de investigación, quienes habían recibido placebo ahora recibieron el suplemento y se pudo observar un incremento de al menos 10.2 puntos. Los niños con SD ganaron entre 10 y 25 puntos de cociente intelectual (CI), sin embargo, Pruess et al., (1989) mencionan que estudios posteriores a este, que se

han enfocado únicamente en SD y han utilizado diseños experimentales de mayor precisión, han demostrado que la administración de vitaminas no es del todo útil para esta población.

Frager et al., en 1985 publicaron un estudio en el que se administró vitamina B6 y placebo a niños con SD, y se les realizaron registros de Potenciales Evocados Auditivos Corticales al primer y tercer año de la administración de la vitamina o el placebo, además se les tomaron muestras sanguíneas para analizar la serotonina (5-HT), el fosfato de piridoxal (PLP) el cual es un derivado de la piridoxina (vitamina B6) y se les realizó un conteo de plaquetas. Al primer año no se encontraron diferencias significativas, no obstante, al tercer año se observó que en el grupo experimental la amplitud de los potenciales era menor, es decir, se acercaba más a la normalidad. Se observó una relación dosis-respuesta en la que aquellos participantes que presentaron la media más alta de PLP y 5-HT en sangre presentaron más baja amplitud en algunos de los componentes a los 3 años de edad, además es necesario destacar que estos niveles no fueron significativamente diferentes entre el primer y el tercer año en el grupo experimental, por lo que los autores señalan que la reducción en la amplitud se debe a la ingesta crónica de la vitamina.

Ani et al., (2000) realizaron una revisión de distintos suplementos nutricionales que habían sido empleados en personas con SD (y que al parecer habían generado controversia entre padres de niños con SD y profesionales de la salud), así como las posibles bases teóricas que podrían sustentar el éxito de dichos suplementos. Aunque encontraron gran evidencia que sugiere que los altos niveles de estrés oxidativo podrían estar involucrados en las características patológicas presentadas por las personas con SD y por tanto, aceptaron que el uso de antioxidantes para reducir los radicales libres derivados de oxígeno podría mejorar algunas de las complicaciones presentadas por esta población. Sin embargo, consideran que hasta ese momento no habían sido llevados a cabo estudios que evaluaran de forma específica los efectos de un suplemento nutricional basado en antioxidantes, en la salud y el desarrollo de niños con SD. Los autores finalmente

enfatan la urgente necesidad de contar con estudios bien conducidos que permitan comprobar la hipótesis en la que se sostiene que la administración de antioxidantes puede mejorar la calidad de vida de las personas con SD.

Otra revisión acerca de los efectos que tienen las distintas intervenciones nutrimentales y medicamentos sobre las funciones cognitivas en personas con SD, fue llevado a cabo por Salman en 2002, quien revisó 11 estudios que habían empleado algún suplemento o medicamento. Los suplementos contenían vitaminas y minerales de forma simple, en mega dosis o como multivitaminas y minerales, vitamina B6, vitamina B1, 5H-T, hormonas como la vasopresina o el extracto pituitario, piracetam (fármaco con acción nootrópica), nialamida (fármaco inhibidor de la Monoaminoxidasa). Ninguno de los 11 estudios revisados por el autor aporta evidencia positiva acerca del uso de suplementos o medicamentos como apoyo a las funciones cognitivas o el desarrollo psicomotor en personas con SD, sin embargo, no puede anularse la posibilidad de un efecto positivo basándose en estos estudios, ya que las muestras utilizadas fueron pequeñas y los diseños experimentales no fueron de una calidad satisfactoria.

En un estudio con personas con SD de edades desde el nacimiento hasta los 12 años, se administró un suplemento nutricional de aminoácidos, vitaminas y ácidos grasos poli insaturados y se tomaron muestras de plasma para observar distintos componentes. Los resultados mostraron una tendencia hacia valores normales y sin la presencia de efectos secundarios, sin embargo los autores sugieren que deben llevarse a cabo otros estudios para confirmar tales hallazgos (Ciaccio et al., 2003).

Thiel y Fowkes (2005) sugirieron que la administración de nutrientes como folato, vitamina B6, vitamina C, vitamina E, selenio y zinc, además de ácido alfa-lipoíco y carnosina, durante la etapa prenatal, en la infancia temprana e incluso tardía, podrían prevenir o retrasar el inicio de un proceso demencial en la población de SD. Además se discute el posible uso de la acetil-L-carnitina, aminoguanidina, cisteína y NAC, sin embargo se cree que estos podrían tener consecuencias en la

salud de la población. Por último ellos sugieren que en estudios posteriores deben utilizarse profilácticos, para verificar su eficacia en esta población.

En otro estudio con humanos con SD, se utilizó la administración de antioxidantes (como el selenio, zinc, vitamina A, vitamina E y vitamina C) y ácido fólico en bebés menores a 7 meses, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, por lo que los autores concluyen que su estudio no provee evidencia para que se utilicen suplementos basados en antioxidantes o ácido fólico en niños con SD (Ellis et al., 2008).

III. JUSTIFICACIÓN

Dadas las alteraciones gastrointestinales y del SNE que presenta la población con SD, y la controversia sobre la eficacia del uso de intervenciones alimentarias para generar un cambio benéfico en las funciones fisiológicas y en el procesamiento cognitivo en ésta población, se propone implementar una intervención alimentaria a través de la ingesta del Complemento T-2® y/o una dieta libre de alimentos que contengan caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo), para lograr dicha mejora. A través de esta intervención se espera que haya un cambio en proceso pre-atencional y en la generación del Potencial de Disparidad, acercando la amplitud y la latencia de este hacia niveles de normalidad, y por lo tanto contar con un procesamiento cognitivo más eficiente.

Por otro lado, en los distintos estudios en los que se han implementado intervenciones alimentarias basadas en la ingesta de complementos o suplementos alimenticios y/o la restricción de ciertos alimentos, en la gran mayoría no se han utilizado métodos que permitan conocer el estado en el que se encontraban los procesos cognitivos previa y posteriormente a la intervención, o en los casos en los que se han utilizado, éstos no han sido de gran precisión. Por ello se propone utilizar una medida que cumpla con dicho criterio, como es el Potencial de Disparidad, que además presenta la característica de poder ser registrado aun cuando no se cuenta con la atención voluntaria de la persona y no requiere que se emita respuesta de ningún tipo, por lo que se convierte en un método adecuado para la población con SD.

Para tal propósito, se llevará a cabo el registro de este potencial antes y después de dicha intervención, esperando encontrar un cambio en el potencial y por tanto una mejora en el proceso pre-atencional que permita a su vez un progreso en los procesos cognitivos de mayor complejidad. De este modo se exploraría un efecto favorable de tal intervención, permitiendo que en lo posterior se considere la implementación de dicha intervención a la población con SD.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Explorar los cambios en el Potencial de Disparidad en respuesta a una intervención alimentaria en personas con SD.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar si existen diferencias en los valores de amplitud y latencia del Potencial de Disparidad entre un grupo de personas con SD y un grupo Control.
- Cuantificar por individuo el aumento en la amplitud y disminución en la latencia del Potencial de Disparidad posterior a la intervención alimentaria en el grupo SD.

V. HIPÓTESIS

- El grupo SD presentará una menor amplitud y una mayor latencia en el Potencial de Disparidad en comparación con el grupo Control.
- Si el Potencial de Disparidad se modifica por la intervención alimentaria en el grupo SD, entonces aumentará su amplitud y reducirá su latencia.
- Si la intervención alimentaria modifica el Potencial de Disparidad, entonces las diferencias por grupo serán menores con la dieta (grupo Dieta) comparadas con la dieta más el complemento alimenticio T-2® (grupo Combinado).

VI. MÉTODO

6.1 Variables

- Variables independientes

Síndrome de Down

Intervención alimentaria

- Variables dependientes

Potencial de Disparidad

- Definición conceptual de las variables

Síndrome de Down: Es la alteración cromosómica más común entre los nacimientos vivos, ocasionada por la triplicación del cromosoma 21. Presenta características fenotípicas representativas y discapacidad intelectual.

Intervención alimentaria: Consiste en elegir alimentos y nutrientes que sean adecuados fisiológica y metabólicamente para una población en específico, en éste caso para la población de SD. La elección de los nutrientes se logra mediante una dieta específica o mediante coadyuvantes como son los complementos alimenticios.

Potencial de Disparidad: Es un componente negativo de los Potenciales Relacionados a Eventos que se genera cuando se detecta de forma automática un cambio auditivo. Se obtiene al sustraer de forma aritmética la respuesta electrofisiológica relacionada a un evento repetitivo que se denomina estímulo “estándar” de la respuesta electrofisiológica relacionada a un evento con variaciones al estándar, que se denomina estímulo “desviado”. Su distribución topográfica es temporo-frontal, con una amplitud de aproximadamente 0.5-5 μ V y su rango de latencia de 100-250 ms.

6.2 Participantes

Se contó con doce participantes con SD entre 9 y 22 años de edad (media 15, D.E. 4.1) (6 hombres, 6 mujeres), de los cuales 6 fueron asignados al Grupo de Dieta y 6 al Grupo Combinado. Además doce participantes controles pareados por edad y sexo (media 15, D.E. 4.3) (6 hombres, 6 mujeres). Los participantes fueron parte de un protocolo de investigación más amplio y eran procedentes de la institución "Integración Down I.A.P."

Tras llevar a cabo el análisis del Potencial de Disparidad se excluyó a tres participantes del grupo SD (dos que habían sido asignados al Grupo Dieta y uno al Grupo Combinado) debido a que el Potencial de Disparidad no fue identificable, pues sus rangos en las medidas de latencia y amplitud se alejaban importantemente de los valores esperados y de los propios valores de la muestra.

De este modo quedaron 4 participantes en el Grupo Dieta y 5 participantes en el Grupo Combinado, cuyos datos se reportan en la sección de resultados.

- Criterios de inclusión

Grupo SD:

Personas con SD entre 9 y 22 años de edad.

Grupo Control:

Personas sanas sin enfermedades neuropsiquiátricas o con trastornos del desarrollo.

- Criterios de exclusión

Personas que no completen los registros de PRE o que no cumplan con la intervención alimentaria.

- Criterios de eliminación

Personas cuyo Potencial de Disparidad no sea identificable.

- Grupos

Control: Participantes sin SD pareados por edad y sexo.

Dieta: Participantes con SD que llevaron a cabo una intervención alimentaria durante 7 meses, que consistió en una dieta libre de alimentos que en sus ingredientes incluyeran caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo).

Combinado: Participantes con SD que llevaron a cabo una intervención alimentaria durante 7 meses, que consistió en una dieta libre de alimentos que en sus ingredientes incluyeran caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo) más la ingesta del Complemento Alimenticio T-2® (Palsgaard Industri de México, S. de R. L. de C. V.), el cual está constituido por una fórmula de carbohidratos de bajo índice glicémico, ácidos grasos Omega 3 y 6, un complejo mineral, fibras probióticas, proteínas de origen animal y vitaminas.

Asimismo se utilizarán los prefijos Pre y Post para hacer referencia a las medidas obtenidas antes y después de la intervención alimentaria respectivamente.

6.3 Tipo y diseño de estudio

Exploratorio, comparativo, cuasi-experimental, prolectivo, prospectivo, muestreo por conveniencia.

6.4 Procedimiento

Se llevó a cabo una sesión informativa en la institución de SD para hacerles la invitación a participar. A los padres o tutores que decidieron formar parte de la investigación se les convocó a una segunda sesión con el objetivo de brindarles información más específica y que pudieran resolver todas sus dudas, además de firmar el consentimiento informado que permitía dar inicio a la investigación.

- Intervención alimentaria

Los participantes podían ingerir todo tipo de alimentos excepto aquellos que en sus ingredientes incluyeran caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo).

El consumo diario del Complemento Alimenticio T-2 ® fue de 23 gramos en cada toma, una por la mañana y otra por la noche, siendo disuelto en un vaso de 250 mililitros de agua o jugo de origen natural en cada toma.

El registro del Potencial de Disparidad se llevó a cabo en dos momentos, previo al inicio de la intervención alimentaria y tras 7 meses de llevarla a cabo (una sesión para cada momento), tanto en el grupo Dieta como en el grupo Combinado.

- Estímulos del PRE

Los estímulos se presentaron mediante el programa Stim2 de Neuroscan (Neuroscan LTD, El Paso Texas, USA), y consistieron en una secuencia aleatoria de 400 tonos puros, siendo el tono estándar de 1000 Hz y el tono desviado de 1200 Hz. Cada uno presentó una duración de 100 ms con 5 ms de subida y bajada y 90 ms de plateau. La proporción de los estímulos estándar: desviado fue de 8:2. Los estímulos se sincronizaron con el programa de adquisición del EEG. La tarea secundaria al paradigma fue un video sin sonido que los participantes observaron mientras se llevaba a cabo el registro.

- Adquisición del EEG/PRE

Se utilizó una gorra con 19 electrodos monopolares dispuestos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20, con referencias en las aurículas A1/A2. La impedancia permitida fue menor a 5 kilohmios ($K\Omega$). Para la adquisición se utilizó un convertidor analógico digital de 19 canales NuAmps (Neuroscan LTD, El Paso Texas, USA), también un filtro Notch de 60 Hz, filtros pasa bajas 30 Hz y pasa altas de 0.1 Hz, con corrección DC en el 80%, así como una tasa de muestreo A/D tasa 1000 y una ganancia de 500. Únicamente se analizaron los electrodos Fz y Cz de acuerdo con la metodología propuesta por Näätänen, Pakarinen, Rinne y

Takegata (2004), sin embargo, se usó el Sistema Internacional 10-20 y se registró el EEG como parte de un proyecto más amplio.

- Análisis del EEG/PRE

El procesamiento del EEG y análisis para obtener el PRE, así como las mediciones de amplitudes y latencias se realizaron con el programa Neuroscan V4.5 (Neuroscan LTD, El Paso Texas, USA). Por inspección visual se eliminaron aquellos segmentos con artefactos de movimientos oculares y/o musculares (Véase figura 6), adicionalmente se rechazaron mediante un algoritmo los segmentos con amplitudes $\pm 50 \mu\text{V}$. Se aplicó además un filtro digital de 1-20 Hz.

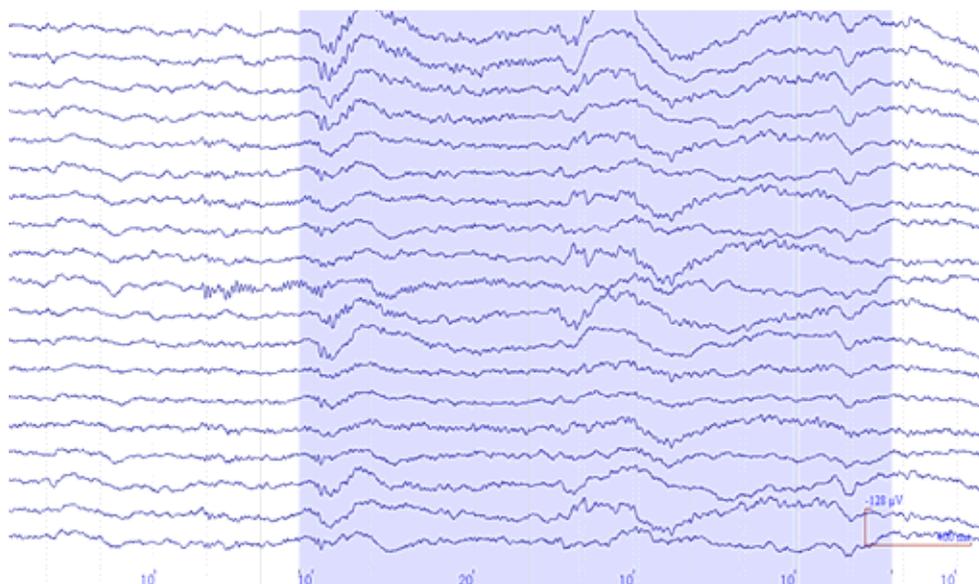


Fig. 6. Eliminación de artefactos por inspección visual (en color azul) en el registro del Potencial de Disparidad. Los estímulos estándar están representados con el 10' y los estímulos desviados con el 20'.

Fueron eliminados aquellos segmentos que no cumplían con la condición de presentar mínimo tres estímulos estándar antes de un estímulo desviado (Véase figura 7).

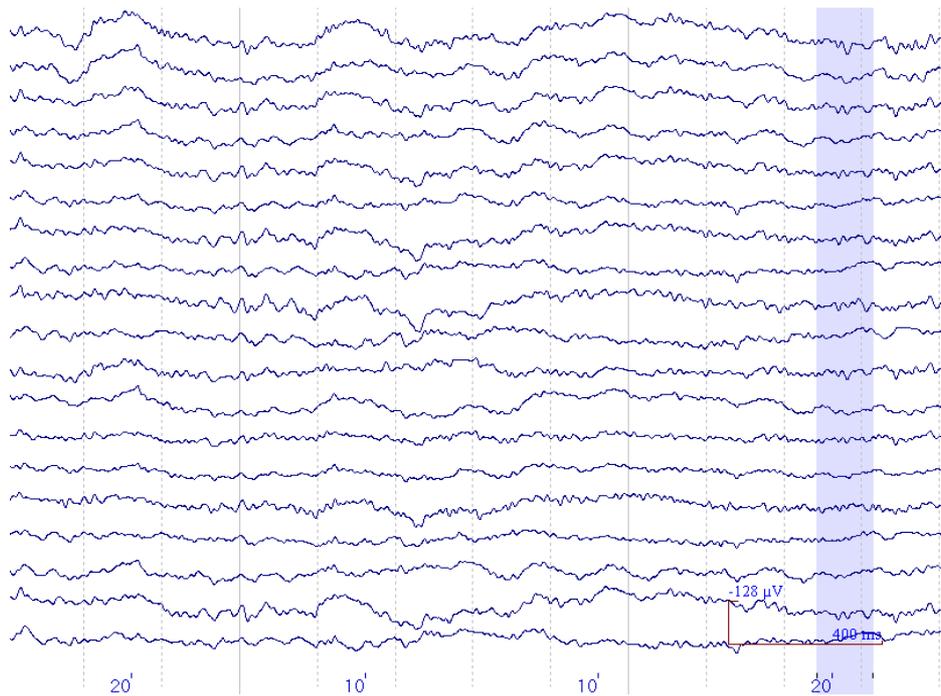


Fig. 7. Rechazo de segmentos (en color azul) que no cumplan la condición de presentar mínimo tres estímulos estándar (10') previos a uno desviado (20').

El EEG se dividió en épocas de -50 a + 550 ms (Véase figura 8) con corrección de línea base de -50 ms al estímulo (Véase figura 9). Se realizó el promedio con los primeros 25 segmentos libres de artefactos de los estímulos estándar y desviado.

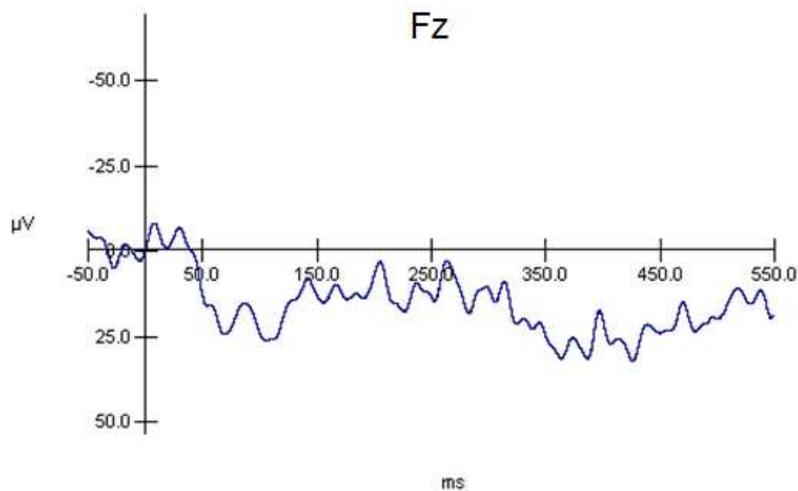


Fig. 8. División de épocas del registro del Potencial de Disparidad de -50 a + 550 ms.

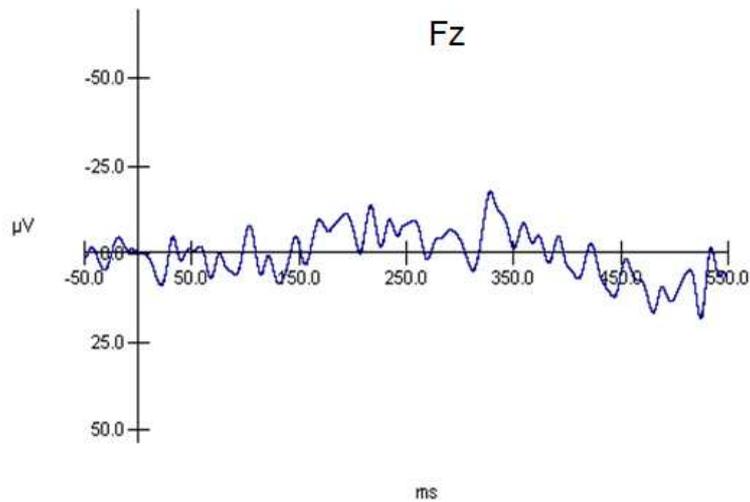


Fig. 9. Corrección de línea base a -50 ms en las épocas de -50 a + 550 ms del registro del Potencial de Disparidad.

- Obtención de los componentes

El Potencial de Disparidad se obtuvo de la resta aritmética del potencial desviado menos estándar (Véase figura 10). La amplitud se determinó como el pico más negativo respecto de la línea base entre 100 y 250 ms en la derivación Cz y Fz, y la latencia como el tiempo en ms al pico más negativo. (Véase figura 11).

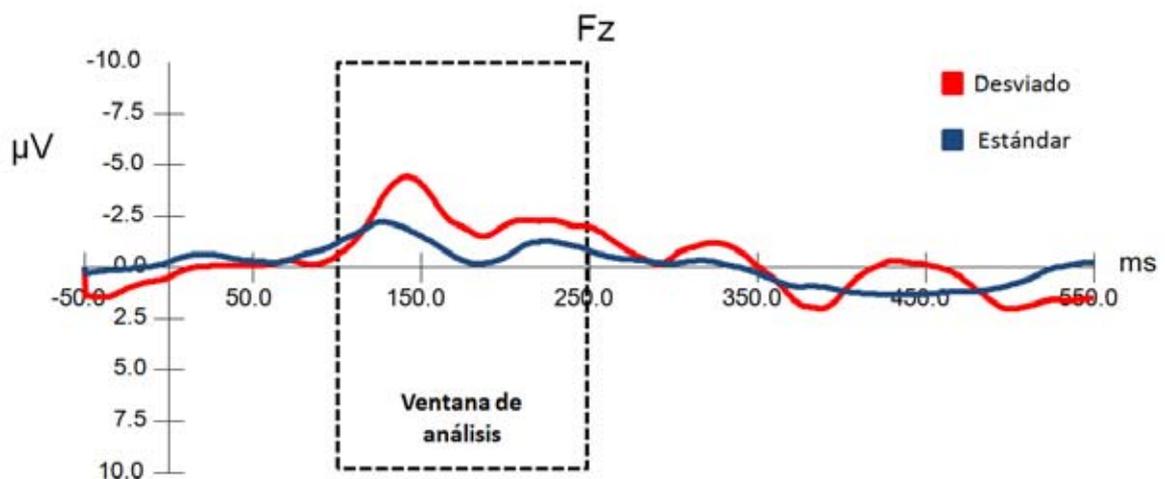


Fig. 10. Promedios Estándar vs. Desviado

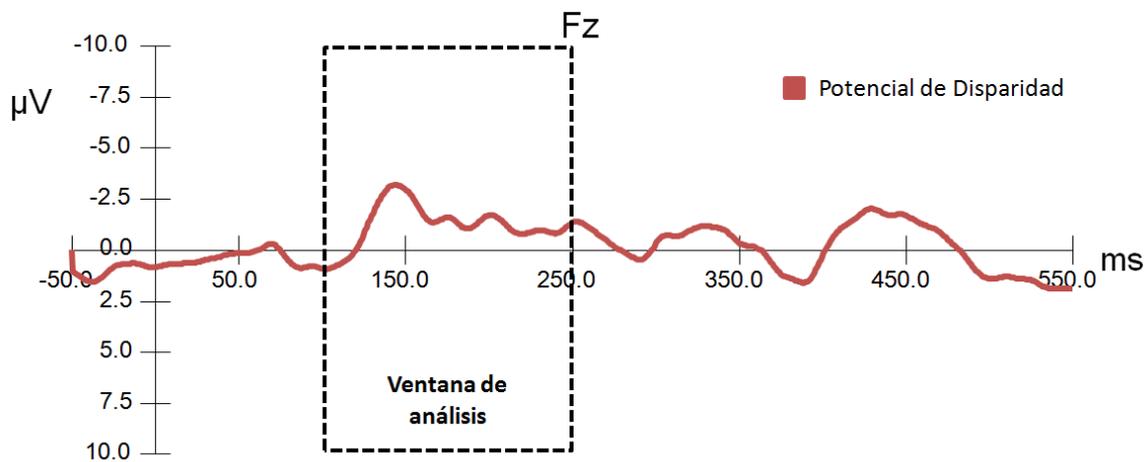


Fig. 11. Potencial de Disparidad

6.5 Análisis Estadístico

Para explorar si existían diferencias en edad y sexo entre el Grupo SD y el Grupo Control se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se utilizó ésta misma prueba para determinar si existían diferencias en las medidas de latencia y amplitud del Potencial de Disparidad entre el Grupo Control y el Grupo SD previo a la intervención alimentaria.

Para determinar si existían diferencias en los valores de amplitud y latencia del Potencial de Disparidad tras llevar a cabo la intervención alimentaria (Pre vs. Post) tanto para el Grupo Dieta como el Grupo Combinado se utilizó la prueba no paramétrica de los Rangos con Signo de Wilcoxon. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

VII. RESULTADOS

7.1 Comparación Grupo Control-Grupo SD Pre

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la tabla 1. Se encontraron diferencias significativas en el electrodo Fz para la medida de amplitud ($z = -2.132$, $p = 0.03$) (Véanse figuras 12 y 13).

Tabla 1. Comparación de los valores de latencia y amplitud del Potencial de Disparidad entre el grupo Control y el grupo SD Pre mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

	Electrodo Fz	Electrodo Cz	Electrodo Fz	Electrodo Cz
	Latencia	Latencia	Amplitud	Amplitud Control-SD
	Control-SD	Control-SD	Control-SD	SD
U de Mann-Whitney	40	32.5	24	52
Valor Z	-.996	-1.528	-2.132	-.142
Significancia	.319	.126	.033*	.887

* $p < 0.05$

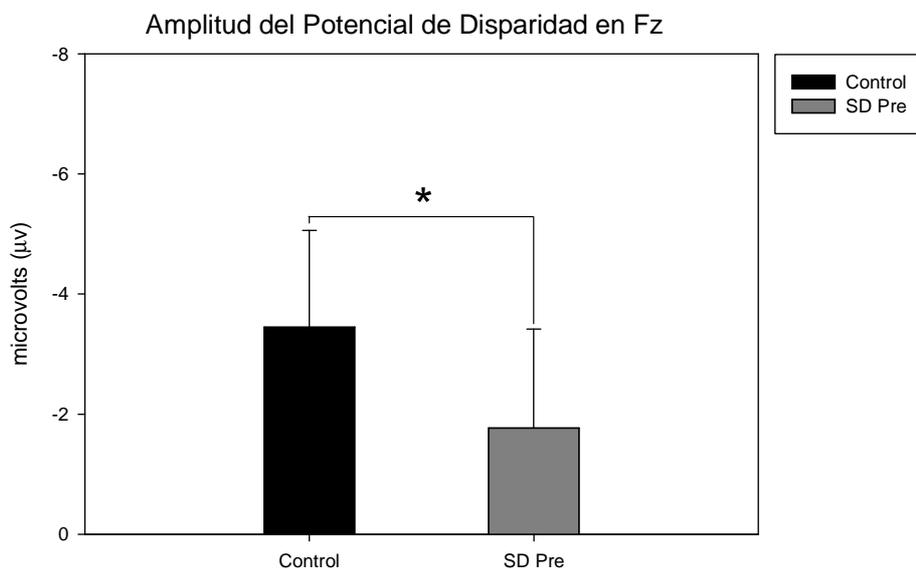


Fig. 12. Comparación de amplitud: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Control y el Grupo SD antes (Pre) de la intervención alimentaria en Fz, el asterisco indica que hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre estos grupos. Se observa una mayor amplitud en el Grupo Control (media -3.4, D.E.1.6) que en el Grupo SD Pre (media -1.7, D.E. 1.6).

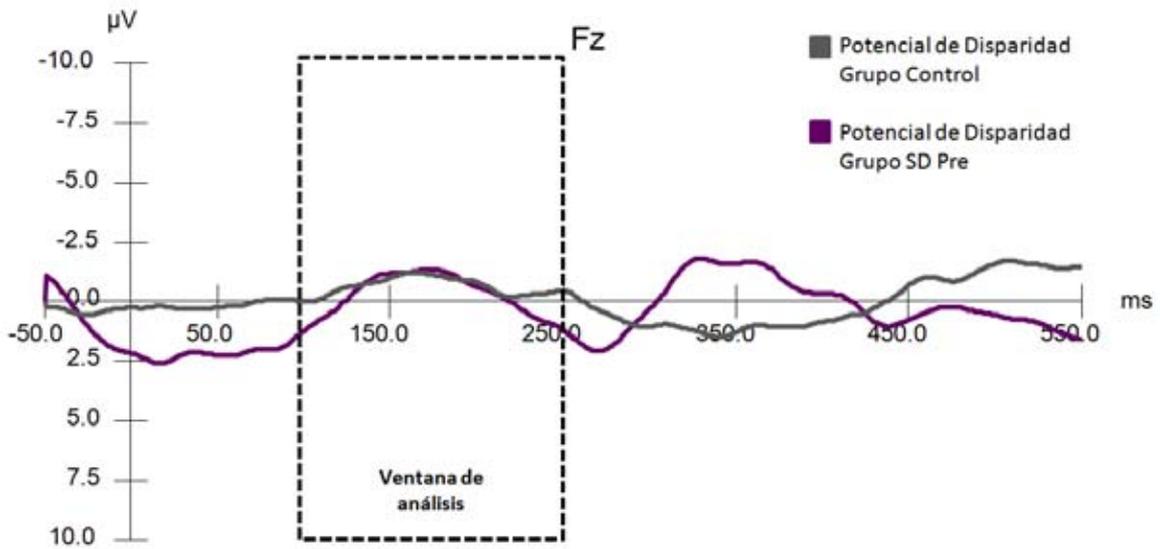


Fig. 13. Comparación del gran promedio del Potencial de Disparidad del Grupo Control y el Grupo SD Pre en Fz, donde se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) en la amplitud. En la ventana de análisis de 100 a 250 ms puede observarse una mayor amplitud del Potencial de Disparidad en el Grupo Control.

No se encontraron diferencias significativas en la amplitud en el electrodo Cz (Véase figura 14) ni en las medidas de latencia (Véanse figuras 15 y 16) entre el Grupo Control y el Grupo SD Pre.

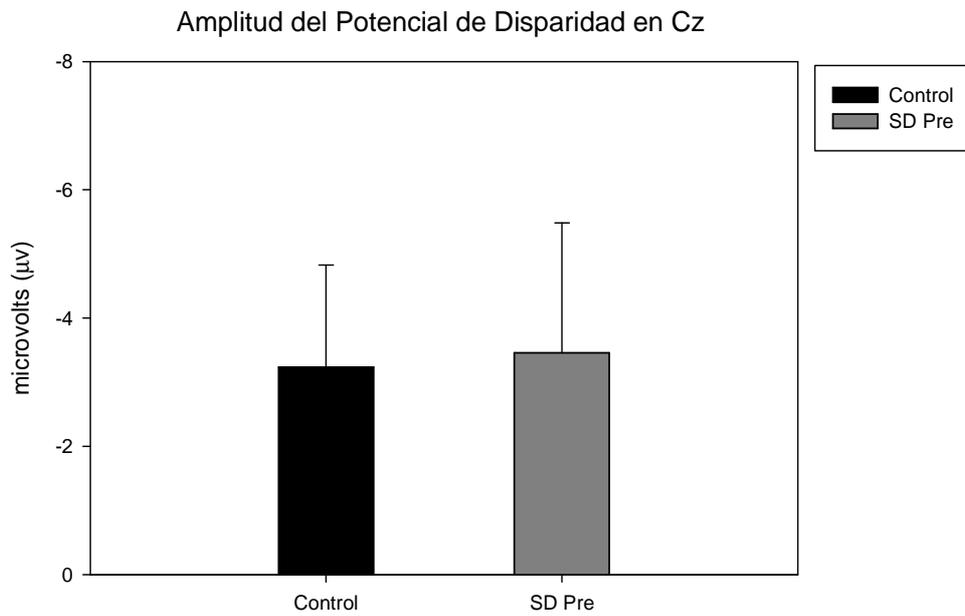


Fig. 14. Comparación de amplitud: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Control y el Grupo SD antes (Pre) de la intervención alimentaria en Cz. No se observan diferencias significativas, siendo la amplitud del Grupo Control: media -3.2, D.E. 1.5 y la del Grupo SD Pre: media -3.4, D.E. 2.

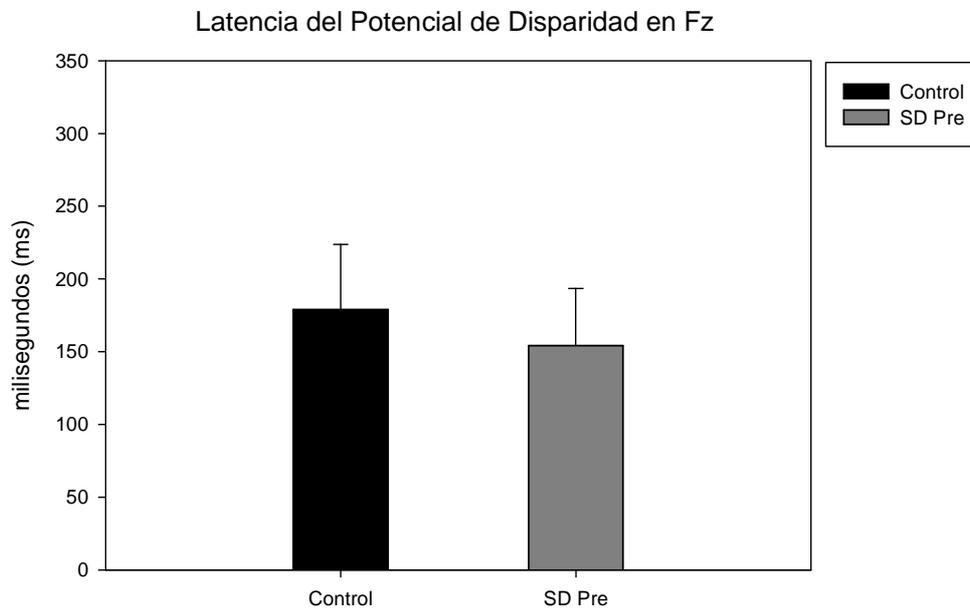


Fig. 15. Comparación de latencia: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Control y el Grupo SD antes (Pre) de la intervención alimentaria en Fz. No se observan diferencias significativas, siendo la latencia del Grupo Control: media 179, D.E. 44.7 y la del Grupo SD Pre: media 154.2, D.E. 39.

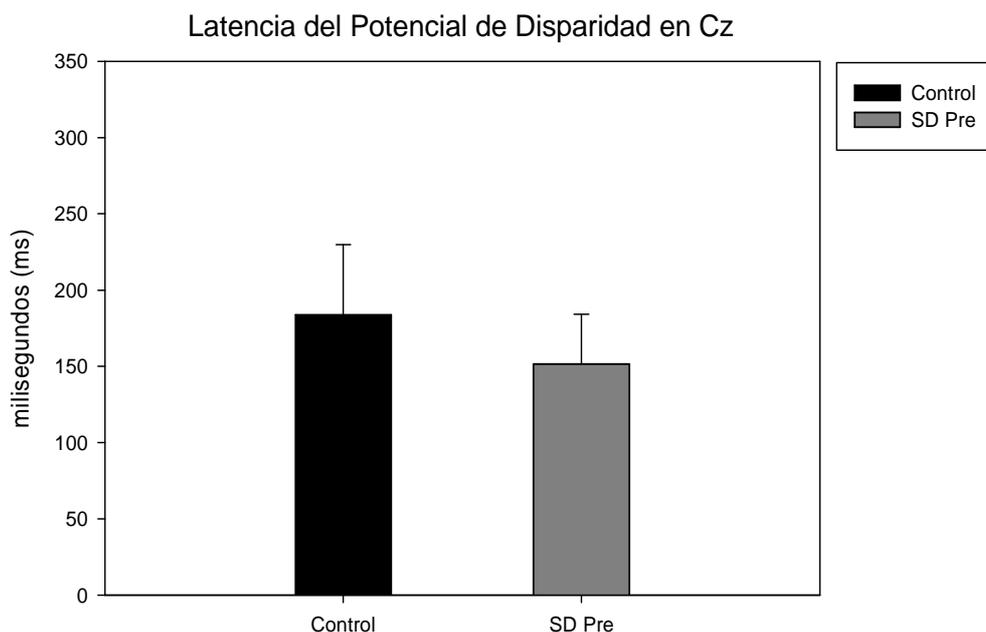


Fig. 16. Comparación de latencia: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Control y el Grupo SD Pre (antes) de la intervención alimentaria en Cz. No se observan diferencias significativas, siendo la latencia del Grupo Control: media 183.8, D.E. 46 y la del Grupo SD Pre: media 151.4, D.E. 32.6.

7.2 Comparación Grupo SD Pre-Post Dieta

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la tabla 2. No se encontraron diferencias significativas en relación a las medidas de amplitud (Véanse figuras 17 y 18) ni latencia (Véanse figuras 19 y 20) en la comparación Pre-Post para el Grupo Dieta.

Tabla 2. Comparación de los valores de latencia y amplitud del Potencial de Disparidad entre el grupo Pre y el grupo Post Dieta mediante la prueba de los Rangos con signo de Wilcoxon.

	Electrodo Fz Latencia Pre- Post Dieta	Electrodo Cz Latencia Pre- Post Dieta	Electrodo Fz Amplitud Pre- Post Dieta	Electrodo Cz Amplitud Pre-Post Dieta
Valor Z	-0.730	-1.095	-1.826	-0.730
Significancia	.465	.273	.068	.465

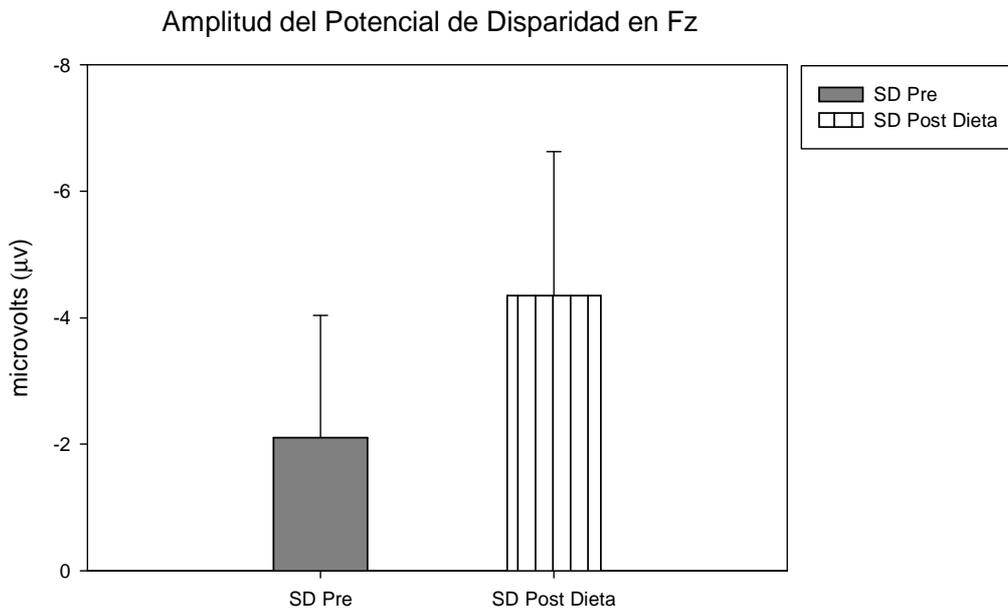


Fig. 17. Comparación de amplitud: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Dieta antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Fz. No se observan diferencias significativas, siendo la amplitud del Grupo SD Pre: media -2.1, D.E. 1.9 y la del Grupo SD Post: media -4.3, D.E. 2.2, sin embargo se presenta una tendencia a ser significativo ($p=.068$).

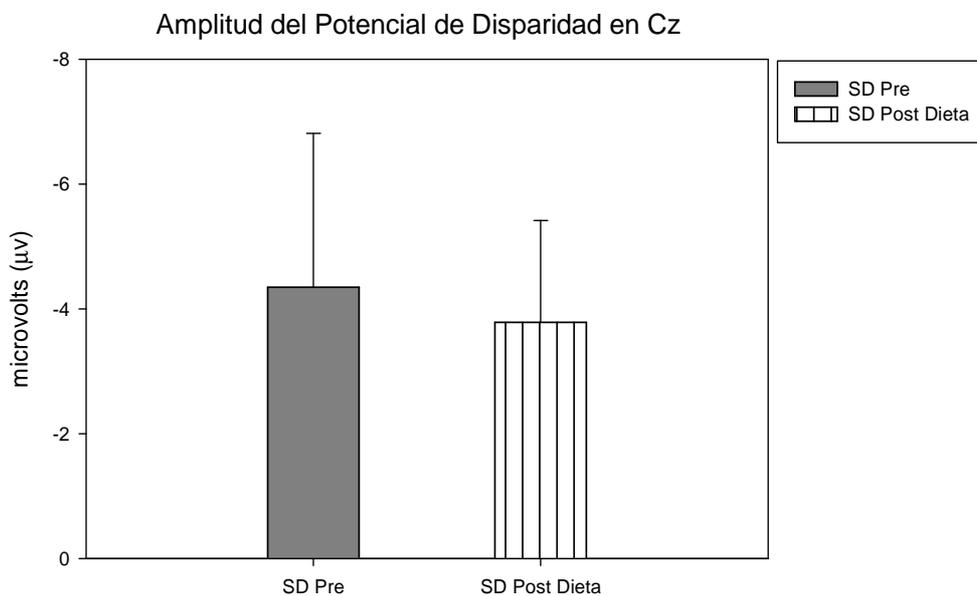


Fig. 18. Comparación de amplitud: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Dieta antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Cz. No se observan diferencias significativas, siendo la amplitud del Grupo SD Pre: media -4.3, D.E. 2.4 y la del Grupo SD Post: media -3.7, D.E. 1.6.

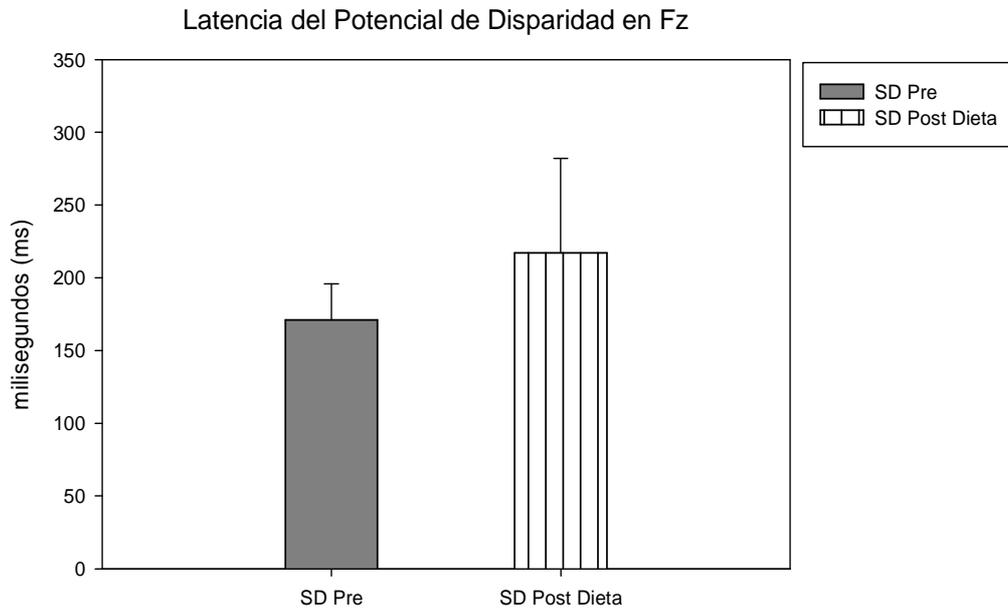


Fig. 19. Comparación de latencia: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Dieta antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Fz. No se observan diferencias significativas, siendo la latencia del Grupo SD Pre: media 171, D.E. 25 y la del Grupo SD Post: media 217.2, D.E. 64.8.

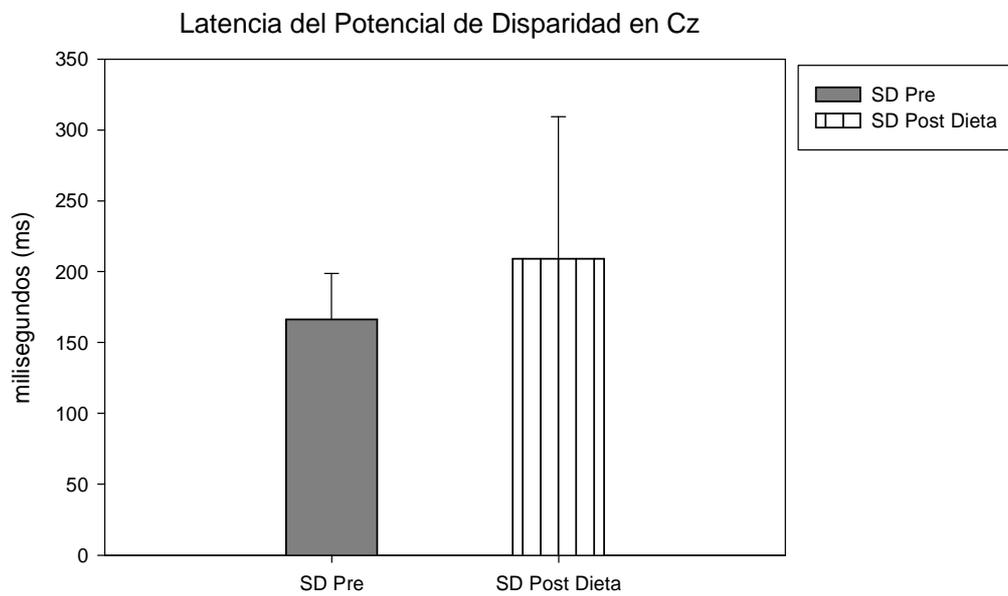


Fig. 20. Comparación de latencia: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Dieta antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Cz. No se observan diferencias significativas, siendo la latencia del Grupo SD Pre media: 166.2, D.E.32.6 y la del Grupo SD Post: media 209, D.E.100.3.

7.3 Comparación Grupo SD Pre-Post Combinado

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la tabla 3. Se encontraron diferencias significativas en la medida de amplitud en el electrodo Fz ($z = -2.023$, $p = 0.04$) (Véanse figuras 21 y 22) en la comparación Pre-Post para el Grupo Combinado.

Tabla 3. Comparación de los valores de latencia y amplitud del Potencial de Disparidad entre el grupo Pre y el grupo Post Combinado mediante la prueba de los Rangos con signo de Wilcoxon.

	Electrodo Fz Latencia Pre- Post Combinado	Electrodo Cz Latencia Pre- Post Combinado	Electrodo Fz Amplitud Pre- Post Combinado	Electrodo Cz Amplitud Pre-Post Combinado
Valor Z	-.813	-.944	-2.023	-1.214
Significancia	.416	.345	.043*	.225

* $p < 0.05$

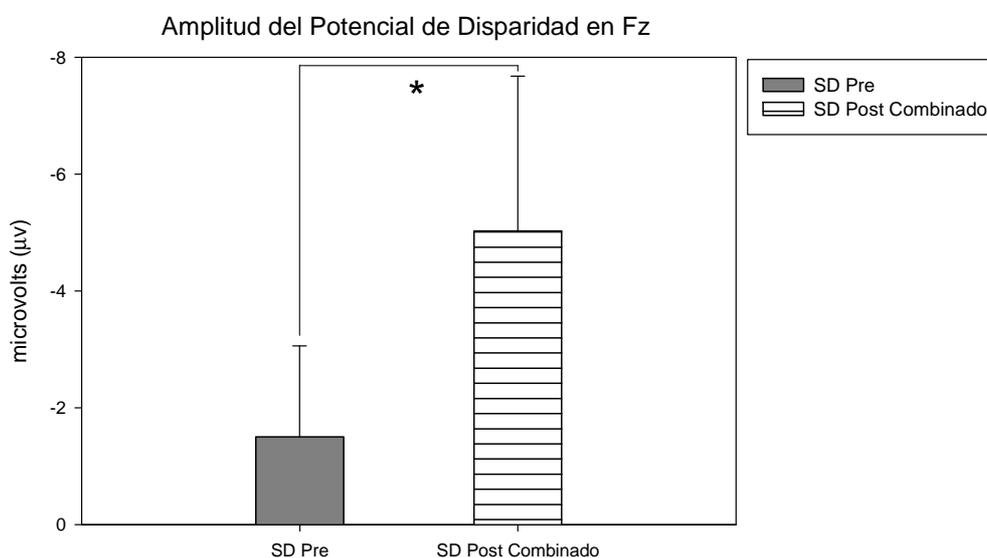


Fig. 21. Comparación de amplitud: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Combinado antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Fz, el asterisco indica que hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre estos grupos. Se observa un incremento en la amplitud del Potencial de Disparidad tras llevar a cabo la intervención alimentaria (Post) en el Grupo SD Combinado (media -5, D.E. 2.6) en comparación con sus medidas obtenidas antes (Pre) (media -1.5, D.E. 1.5).

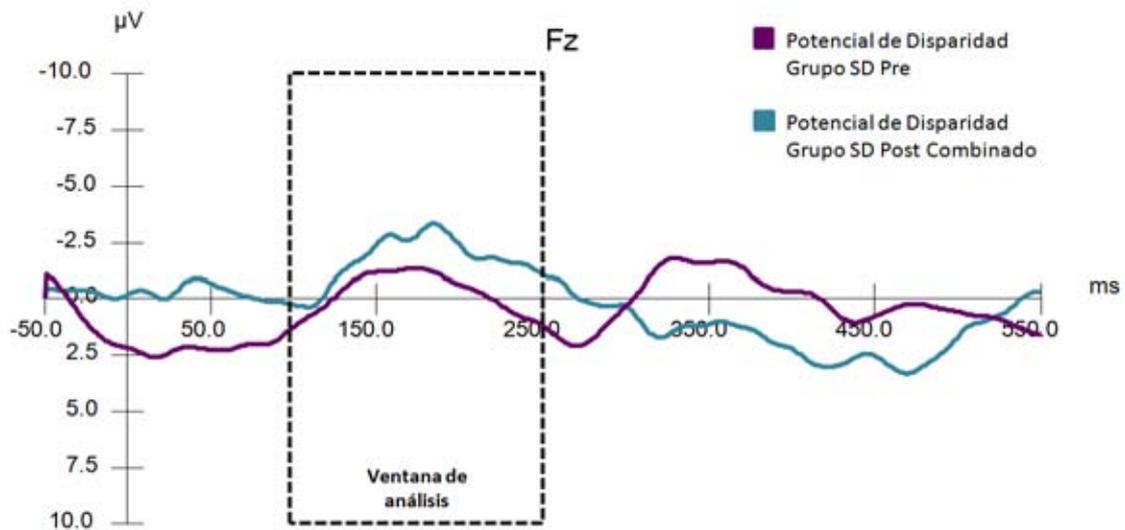


Fig. 22. Comparación del gran promedio del Potencial de Disparidad del Grupo SD Pre y el Grupo SD Post Combinado en Fz, donde se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) en la amplitud. En la ventana de análisis de 100 a 250 ms puede observarse el incremento en la amplitud del Potencial de Disparidad en el Grupo SD Combinado tras llevar a cabo la intervención alimentaria.

No se encontraron diferencias significativas en la medida de amplitud en el electrodo Cz (Véase figura 23) ni en las medidas de latencia (Véanse figuras 24 y 25).

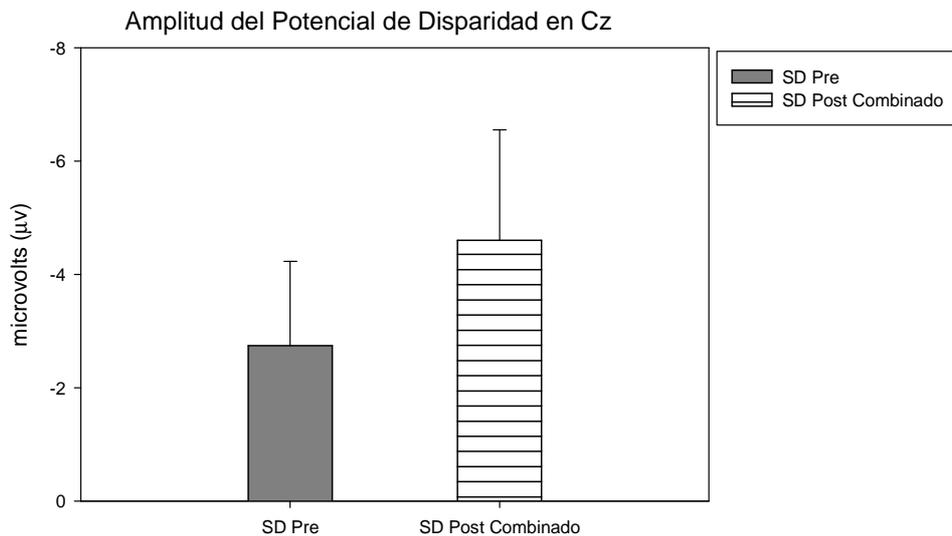


Fig. 23. Comparación de amplitud: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Combinado antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Cz. No se observan diferencias significativas, siendo la amplitud del Grupo SD Pre: media -2.7, D.E.1.4 y la del Grupo SD Post: media -4.6, D.E.2.

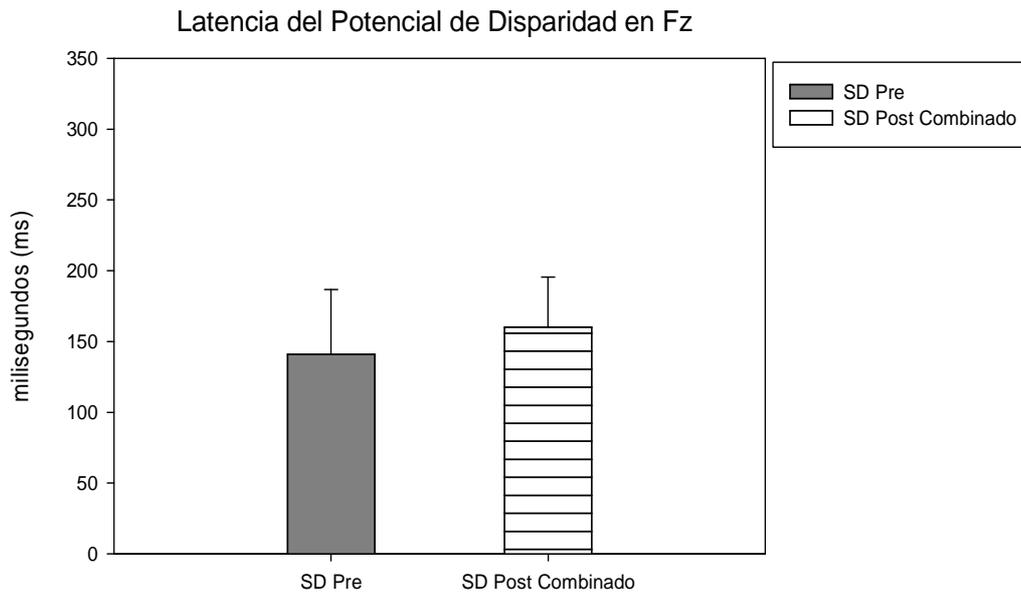


Fig. 24. Comparación de latencia: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Combinado antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Fz. No se observan diferencias significativas, siendo la latencia del Grupo SD Pre: media 140.8, D.E.45.8 y la del Grupo SD Post: media 160.2, D.E. 35.3.

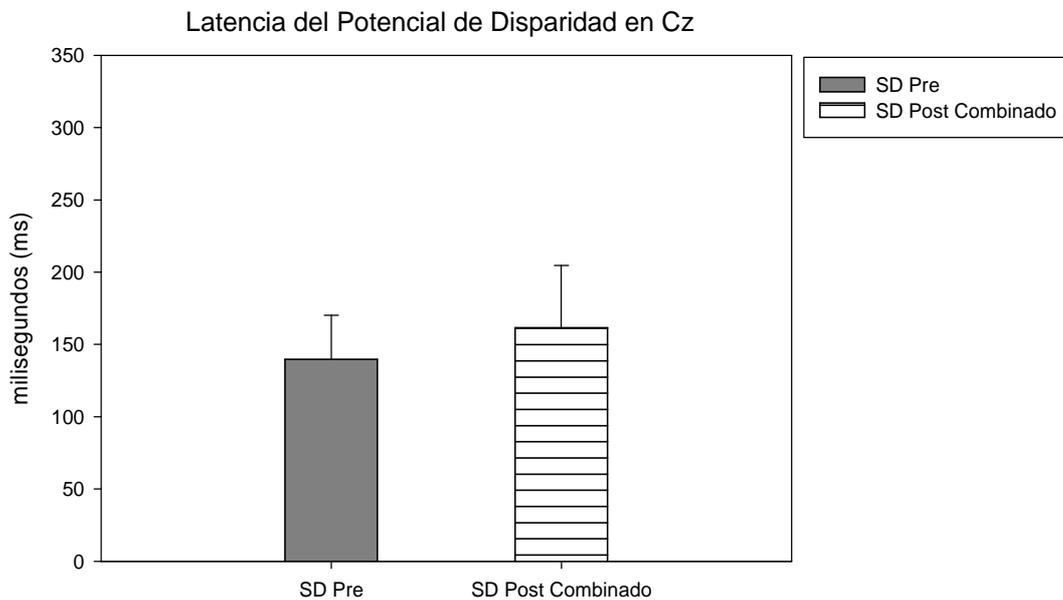


Fig. 25. Comparación de latencia: Media (D.E.) de los valores obtenidos por el Grupo Combinado antes (Pre) y después (Post) de la intervención alimentaria en Cz. No se observan diferencias significativas, siendo la latencia del Grupo SD Pre: media 139.6, D.E.30.6 y la del Grupo SD Post: media 161.6, D.E.43.

VIII. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue explorar los cambios en el Potencial de Disparidad en respuesta a una intervención alimentaria en personas con SD. Dados los problemas gastrointestinales que presenta ésta población (Cohen, 1999), así como las alteraciones del SNE (Moore, 2008) y la frecuente presencia de la Enfermedad Celíaca, caracterizada por una intolerancia al gluten (proteína del trigo) (Cohen, 2006) entre otros, se ha propuesto el uso de terapias nutricionales para ayudar a mejorar las funciones cognitivas, por lo que se han realizado estudios en los que se han administrado distintos nutrientes y/o vitaminas tanto en el modelo animal de SD (el ratón Ts65Dn), como en humanos, no obstante no se ha llegado a un consenso sobre la eficacia de dichos tratamientos (Lockrow et al., 2009; Moon et al., 2010; Harrell et al., 1981; Pruess et al., 1989; Frager et al., 1985; Ani et al., 2000; Salman, 2002; Ciaccio et al., 2003; Thiel y Fowkes, 2005; Ellis et al., 2008; Dierssen et al., 2006).

En este estudio se decidió utilizar el Potencial de Disparidad ya que es un PRE endógeno provocado por cualquier cambio en la estimulación auditiva que sea discriminable y es guiado por un mecanismo de la memoria sensorial pre-atencional (Tiitinen et al., 1994). Este potencial ha sido utilizado en el estudio de diversos cuadros clínicos, como son los trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno bipolar, alcoholismo crónico, en trastornos neurodegenerativos y neurológicos como traumatismos, epilepsia, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y en distintos estados de alteración de la conciencia como en el sueño, coma, estado vegetativo persistente (Näätänen et al., 2011) y dado que puede ser registrado incluso cuando no se cuenta con la atención voluntaria de la persona y que no se requiere que se emita una respuesta se convierte en una herramienta ideal para ser utilizada en esta población (Duncan et al., 2009; Garrido et al., 2009).

La metodología empleada por nosotros fue la sugerida por Näätänen, Pakarinen, Rinne y Takegata (2004), por lo que se analizaron los electrodos Fz y Cz.

Al comparar el Potencial de Disparidad del grupo SD y el grupo control se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la medida de amplitud en el electrodo Fz ($p= 0.03$) (Véanse figuras 12 y 13), ya que el grupo SD presentó una menor amplitud que el grupo control, como era esperado de acuerdo con lo reportado por Lalo et al. (2005).

De acuerdo con la historia clínica de los participantes con SD, ninguno presentaba problemas de la vía auditiva, por lo que la generación poco identificable del Potencial de Disparidad (en el caso de los 3 participantes que fueron excluidos) y la alteración en la generación del mismo (en el resto de los participantes), puede deberse a una falla en la detección automática de diferencias entre los estímulos que se presentan (Lalo et al., 2005). Éstas deficiencias también podrían estar asociadas a una baja discriminación auditiva del grupo SD en comparación con el grupo control como han reportado Davalos, Kisley y Freedman (2005), además, debido a que el Potencial de Disparidad al representar una señal pre-atencional que permite la subsecuente detección consciente de un cambio en el estímulo, presenta una amplitud que es proporcional a la discriminación de dichos estímulos (Tiitinen et al., 1994; Kisley et al., 2004).

Asimismo la alteración del potencial puede estar asociada a una serie de afecciones en los receptores NMDA en SD, dado que se han encontrado resultados sistemáticos en relación a éstos receptores y su papel como los generadores responsables del Potencial de Disparidad (Kujala et al., 2007). Las alteraciones en los receptores NMDA pueden tener su origen en la sobre expresión de algunos productos genéticos debido a la trisomía 21, en cambios físicos a nivel del receptor o incluso en los procesos de señalización (Costa, 2014).

Por otra parte, también se planteó que el grupo SD presentaría una mayor latencia que el grupo control acorde con los resultados encontrados por Lalo et al., (2005), sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. En el presente estudio el potencial no fue identificable en el 33% de la población, mientras en el estudio de Lalo et al. (2005) el potencial se presentó únicamente en un 25% de los

participantes. Las condiciones experimentales y de análisis utilizadas por estos autores son similares a los nuestros, no obstante hay una diferencia importante, puesto que ellos no usaron una tarea secundaria a la estimulación auditiva (un video sin sonido en nuestro caso), un requisito indispensable del paradigma, lo cual podría ser la razón en la que erradiquen éstas diferencias.

En cuanto a los resultados de la comparación Pre-Post del Grupo Dieta (dieta libre de alimentos que contengan caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo)) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en latencia como en amplitud, no obstante en la medida de amplitud en la región fronto-central (electrodo Fz), el valor de p fue de 0.06 (Véase figura 17), lo que indica una tendencia, y que al modificar algunos aspectos del estudio como un aumento en el número de participantes o un aumento en la duración de la intervención alimentaria, podría llegar a ser estadísticamente significativo.

Continuando con los hallazgos del presente trabajo, en la comparación del Pre-Post del Grupo Combinado (dieta libre de alimentos que contengan caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo) más Complemento Alimenticio T-2®) contrario a lo que se esperaba, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la medida de latencia. No obstante, si se encontraron cambios significativos ($p= 0.04$) en los niveles de amplitud (Véanse figuras 21 y 22), específicamente, se encontró un aumento en ésta medida en la región fronto-central tras la intervención alimentaria (como se había estimado).

Con lo anterior puede observarse que como se había planteado, los cambios en el Grupo Dieta en la medida de amplitud fueron menores (puesto que no llegaron a ser significativos) a los ocurridos en el Grupo Combinado (donde si lo fueron).

El aumento de la amplitud tras la intervención alimentaria puede asociarse a una mejora en la discriminación auditiva (Davalos, Kisley y Freedman, 2005) pero también a un incremento en la cantidad de información retenida en la memoria ecoica (Engeland et al., 2002), la cual hace referencia a un sistema de memoria pasivo que tiene una amplia capacidad y un decaimiento rápido de la información,

también nombrado registro sensorial o almacén pre-atencional (Deutsch, 1975 citado en Engeland et al., 2002), por lo que de forma general podría decirse que hubo una mejora en la integración de la información sensorial.

El cambio observado en la amplitud en el electrodo Fz en el Grupo Combinado no puede ser explicado por el desarrollo debido a la diferencia de 7 meses en que se llevó a cabo el primer y segundo registro, pues se sabe que el Potencial de Disparidad no suele incrementar su magnitud con la edad (Segalowitz et al., 2010) y si éste cambio hubiera sido influenciado por el desarrollo se observaría en todos los participantes.

El presente estudio explica parcialmente el incremento en la amplitud de los participantes del Grupo Combinado, ya que como se ha mencionado a lo largo del trabajo, no se cuenta con información que relacione de forma directa las alteraciones gastrointestinales y metabólicas de las personas con SD con la hipótesis del uso de terapias nutricionales como una forma de ayuda a la mejora de las funciones fisiológicas y cognitivas de éstas personas, pues el mecanismo bajo el que actúan aún no es del todo claro. En este caso al tratarse del Grupo Combinado en el cual la intervención alimentaria consistió en una dieta libre de alimentos que estuvieran constituidos por caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo) más la ingesta del Complemento Alimenticio T-2®, en el que se observó el cambio, éste no se puede atribuir sólo a la dieta o al uso del complemento. Una posible hipótesis del mecanismo por el que ocurrió éste cambio benéfico sería que hubo modificaciones metabólicas, y a nivel del SNC un posible cambio en el sistema de neurotransmisión glutamatérgico, específicamente en los receptores NMDA, los cuales se relacionan con la amplitud del Potencial de Disparidad.

Es importante recalcar que los cambios fueron observados en la amplitud en el electrodo Fz y que al contar con una muestra reducida para éste grupo (n= 5) se requiere de estudios con un mayor número de participantes dentro del programa de intervención alimentaria para poder contar con conclusiones que puedan extrapolarse a la población con SD.

Otro factor a considerar es la duración de la intervención, por lo que es importante evaluar la posibilidad de llevar a cabo la intervención alimentaria por un periodo de tiempo más largo y saber si es posible llegar a encontrar el cambio tanto en la medida de amplitud como en la de latencia, e incluso si los cambios en el Grupo Dieta también pueden llegar a ser significativos, así como determinar si existe un punto de mejora máxima que se pueda alcanzar.

Asimismo sería viable contar con un Grupo en el que solamente se utilice el Complemento Alimenticio T-2® como intervención alimentaria para así poder atribuirle de forma directa los cambios que se presenten.

Un aspecto adicional a considerar es el funcionamiento de los receptores NMDA en SD. En estudios con modelos animales se ha observado que el uso de la memantina (un antagonista de NMDA) ha arrojado hallazgos positivos en el estudio del ratón Ts65Dn, pues su ejecución en tareas de memoria y aprendizaje ha mejorado considerablemente. Sin embargo, al realizar el estudio con humanos administrando también memantina y utilizando pruebas neuropsicológicas los hallazgos no fueron contundentes en la misma magnitud (Costa, 2014). Un ensayo clínico que considere la administración de memantina para observar su efecto en la memoria y el aprendizaje podría conjuntarse con el registro del Potencial de Disparidad en personas con SD para así evaluar diferencias, puesto que éste es una medida electrofisiológica que depende directamente del funcionamiento de los receptores NMDA.

Se sugiere llevar a cabo el registro de otros componentes de los PRE como N1/N100 el cual se asocia con discriminación sensorial, además de ser de modalidad pasiva y siendo, por lo tanto adecuado a las características del SD. De este modo los resultados podrían impactar a otros procesos cognitivos y así generar una mayor repercusión en la calidad de vida de las personas con SD.

Finalmente es necesario enfatizar que el cambio observado no puede ser interpretado como una mejora global del procesamiento cognitivo, sino solamente como una mejora en la integración sensorial y en el proceso pre-atencional, lo cual

abre la posibilidad para explorar procesos más complejos y llevar a cabo otros estudios.

IX. CONCLUSIONES

Las personas con SD presentan una menor amplitud en el Potencial de Disparidad en comparación con los controles, que de acuerdo a las bases neurobiológicas del Potencial de Disparidad, se relaciona con falla en la detección automática de diferencias auditivas entre los estímulos.

La intervención alimentaria (dieta libre de alimentos con caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo) más la ingesta del Complemento Alimenticio T-2®) dio como resultado un aumento en la amplitud del Potencial de Disparidad en los participantes con SD. Esto puede ser asociado a una mejora en la discriminación auditiva y a un aumento en la cantidad de información retenida en la memoria ecoica. Éste aumento ocurrió sólo para el grupo Combinado, sin embargo el Grupo de Dieta mostró un aumento en la amplitud con tendencia a ser significativo.

X. CONSIDERACIONES

El presente estudio contó con un total de 9 participantes que llevaron a cabo una intervención alimentaria durante 7 meses que consistió en una dieta libre de alimentos con caseína (proteína de la leche) y gluten (proteína del trigo) para ambos grupos, más la ingesta del Complemento Alimenticio T-2® únicamente en uno de los grupos. El Potencial de Disparidad de ambos grupos fue registrado antes y después de dicha intervención. Con base en los hallazgos encontrados en éste estudio exploratorio se sugiere para estudios posteriores un ajuste al tamaño de muestra, al rango de edad de los participantes, en la duración de la intervención e incluso en la dosis de ingesta del complemento así como el manejo de un grupo cuya intervención conste únicamente de la ingesta de éste.

XI. REFERENCIAS

- Aase, J.M., Wilson, A.C. y Smith, D.W. (1973). Small ears in Down syndrome: A helpful diagnostic aid. *Journal of Pediatrics*, 82 (5): 845 – 847.
- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, 16: 38–51.
- Ani, C., Grantham-McGregor, S. y Muller, D. (2000). Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42: 207 – 213.
- Astikainen, P., Ruusuvirta, T., Wikgren, J. y Korhonen, T. (2004). The human brain processes visual changes that are not cued by attended auditory stimulation. *Neurosci Letters*, 368:231–234.
- Aylward, E.H., Li, Q., Honeycutt, N.A., Warren, A.C., Pulsifer, M.B., Barta, P.E., Chan, M.D., Smith, P.D., Jerram, M. y Pearlson, G.D.(1999). MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 156: 564–568.
- Baker, D.A., Madayag, A., Kristiansen, L.V., Meador-Woodruff, J.H., Haroutunian, V. y Raju, I. (2008). Contribution of cystine-glutamate antiporters to the psychotomimetic effects of phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*, 33: 1760–1772.
- Balkany, T.J., Downs, M.P., Jafek, B.W. y Kraticek, M.J. (1979a). Hearing loss in Down's syndrome. *Clinical Pediatrics*, 18: 116–118.
- Balkany, T.J., Mischke, R.E., Downs, M.P. y Jafek, B.W. (1979b). Ossicular abnormalities in Down's syndrome. *Otolaryngology Head Neck surgery*, 87(3): 372–384.
- Baum, R. A., Nash, P. L., Foster, J. E. A., Spader, M., Ratliff-Schaub, K. y Coury, D. L. (2008). Primary Care of Children and Adolescents with Down Syndrome: An Update. *Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 38: 241 – 261.
- Belkind, J., Madrazo, A., Coello, P., García, A., Solange, H. y Larrosa, A. (2002). Enfermedad de Hirschsprung. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 59: 800 – 809.
- Berk, M., Copolov, D., Dean, O., Lu, K., Jeavons, S., Schapkaitz, I., Anderson-Hunt, M. y Bush, Al. (2008). N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry*, 64: 361–368.
- Binnie, C. D. y Prior, P. F. (1994). Electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57: 1308 – 1319.

Brooks, D.M, Wooley, H. y Kanjilal, G.C. (1972). Hearing loss and middle ear disorders in patients with Down's syndrome (mongolism). *Journal of Mental Deficiency Research*, 16(1): 21– 29.

Chapman, R. y Hesketh, L. (2000). Behavioural Phenotype of individuals with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6: 84 – 95.

Chapman, R. y Hesketh, L. (2001). Language, cognition, and short-term memory in individuals with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*, 7 (1): 1–7.

Chiapa, K. H (1989). Principles of Evoked Potentials. En Chiapa, K. H. (Ed.). *Evoked potentials in Clinical medicine*. (2da. Ed.) (pp. 1 – 35). New York: Raven Press.

Ciaccio, M., Piccione, M., Giuffre, M., Macaione, V., Vocca, L., Bono, A. y Corsello, G. (2003). Aminoacid profile and oxidative status in children affected by Down syndrome before and after supplementary nutritional treatment. *The Italian Journal of Biochemistry*, 52:72–79.

Cohen, M. S. (1996). Rapid MRI and functional applications. En Toga, A. W. y Mazziota, J.C. (Eds.). *Brain Mapping: The Methods*, (pp. 223 – 255). New York: Academic Press.

Cohen, W.I. (1999). Down syndrome: care of the child and family. En: Levine, M.D., Carey, W.B. y Crocker, A.C. (Eds.) *Developmental behavioral pediatrics*. (3era. Ed.) (pp. 235 – 245). Philadelphia: W.B. Saunders.

Cohen, W.I. (2006). Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 142C (3):141–148.

Costa, A. C. (2014). The Glutamatergic Hypothesis for Down Syndrome: The Potential Use of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists to Enhance Cognition and Decelerate Neurodegeneration. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 13 (1): 16 – 25.

Coyle, J.T., Oster-Granite, M.L. y Gearhart, J.D. (1986). The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Research Bulletin*, 16 (6): 773–87.

Csepe, V. (1995). On the origin and development of the mismatch negativity. *Ear and Hearing*, 16: 91–104.

Czigler, I., Balazs, L. y Pato, L.G., (2004). Visual change detection: event-related potentials are dependent on stimulus location in humans. *Neuroscience Letters*, 364:149–153.

Dahle, A.J. y Baldwin, R.L. (1992). Audiologic and Otolaryngologic Concerns. En Pueschel, S.M. y Pueschel, J.K. (Ed.). *Biomedical concerns in persons with Down Syndrome*. (pp. 69 – 80). Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co.

Dahle, A.J. y McCollister, F.P. (1986). Hearing and otologic disorders in children with Down syndrome. *American Journal of Mental Deficiency*, 90(6):636–42.

Davalos, D., Kisley, M. y Freedman, R. (2005). Behavioral and Electrophysiological indices of temporal processing dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17 (4): 517–525.

Davidson, R.J., Jackson, D.C. y Larson, C.L. (2000). Human electroencephalography. En: Cacioppo, J.T., Tassinary, L.G. y Bernston, G.G. (Eds). *Handbook of Psychophysiology*. (2a. ed.) (pp. 27–56). New York: Cambridge University Press.

Davies, B. (1988). Auditory disorders in Down's syndrome. *Scandinavian Audiology*, 30: 65–68

Díaz, F., y Zurron, M. (1995). Auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 96(6): 526–537.

Dierssen, M., Ortiz-Abalia, J., Arque, G., Martinez de Lagran, M. y Fillat, C. (2006). Pitfalls and hopes in Down syndrome therapeutic approaches: In the search for evidence-based treatments. *Behavior Genetics*, 36 (3): 454 – 468.

Dunbar, G., Boeijjinga, P.H., Demazieres, A., Cisterni, C., Kuchibhatla, R., Wesnes, K. y Luthinger, R. (2007). Effects of TC.1734 (AZD3480), a selective neuronal nicotinic receptor antagonist, on cognitive performance and the EEG of young healthy male volunteers. *Psychopharmacology*, 191: 919–929.

Duncan, C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I. y Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120: 1883–1908.

Dunst, C.J. (1990). Sensorimotor development of infants with Down syndrome. En: Cichetti, D. y Beeghley, M. (Eds.). *Children with Down syndrome: A developmental perspective*. UK: Cambridge University Press.

Ehrlichman, R.S., Maxwell, C.R., Majumdar, S. y Siegel, S.J. (2008). Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20: 1403–1414.

Ellis, J.M., Tan, H.K., Gilbert, R.E., Muller, D.P.R., Henley, W., Moy, R, Pumphrey, R., Ani, C., Davies, A. y Logan, S. (2008). Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomized controlled trial. *British Medical Journal*, 336(7644):594- 597.

Engeland, C., Mahoney, C., Mohr, E., Ilivitsky, V. y Knott, V.J. (2002). Acute nicotine effects on auditory sensory memory in tacrine-treated and nontreated patients with Alzheimer's disease. An event-related potential study. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 72: 457–464.

Fabiani, M., Gratton, G. y Federmeier, K. (2007). Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications. En Cacioppo, J. T., Tassinari, L., G. y Berntson, G. G. (Eds.) *Handbook of Psychophysiology*. (3a. ed.) (pp.85 – 86). New York: Cambridge University Press.

Farrer, L. A., Cupples, L. A., Kukull, W. A., Volicer, L., Well, J. M., Kurz, A., et al. (1997). Risk of Alzheimer's disease is associated with parental age among apolipoprotein E e4 heterozygotes. *Alzheimer's Research*, 3: 1–9.

Federación de Asociaciones de Celiacos de España. (2014). Recuperado el 5 de julio de 2014 de: <http://www.celiacos.org/enfermedad-celiaca.html>

Frager, J., Barnet, A., Weiss, I. y Coleman, M. (1985). A double blind study of vitamin B6 in Down's syndrome infants. Part 2--Cortical auditory evoked potentials. *Journal of Mental Deficiency Research*, 29 (Pt3):241 – 246.

Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E. y Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120: 453–463.

Giard, M.H., Perrin, F., Pernier, J., Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27: 627–640.

Gunduz-Bruce, H., Reinhart, R.M., Roach, B.J., Gueorguieva, R., Oliver, S., D'Souza, D.C., Ford, J.M., Krystal, J.H. y Mathalon, D.H. (2012). Glutamatergic modulation of auditory information processing in the human brain. *Biological Psychiatry*, 71(11): 969-977.

Hansen, M.B. (2003). The enteric nervous system I: organisation and classification. *Pharmacology and Toxicology*, 92(3): 105–13.

Harrell, R. F., Capp, R. H., Davis, D. R., Peerless, J. y Ravitz, L. R. (1981). Can nutritional supplements help mentally retarded children? An exploratory study. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 78:574–578.

Hector, M. L. (1980). *EEG Recording* (2da. Ed). USA: Butterworths.

Igarashi, M., Takahashi, M., Alford, B.R. y Johnson, P.E. (1977). Inner ear morphology in Down's syndrome. *Acta Otolaryngologica*, 83(1-2): 175–181.

Ikeda, K., Hashimoto, S., Hayashi, A. y Kanno, A. (2009). ERP evaluation of auditory sensory memory systems in adults with intellectual disability. *The International Journal of Neuroscience*, 119(6):778-791.

- Inami, R., Kirino, E., Inoue, R. y Arai, H. (2005). Transdermal nicotine administration enhances automatic auditory processing reflected by mismatch negativity. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 80: 453–461.
- Inami, R., Kirino, I., Suzuki, T. y Arai, H. (2007). Nicotine effects on mismatch negativity in nonsmoking schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*, 56: 64–72.
- Intrapiromkul, J., Aygun, N., Tunkel, D.E., Carone, M. y Yousem, D.M. (2012). Inner ear anomalies seen on CT images in people with Down syndrome. *Pediatric Radiology*.
- Jääskeläinen, I.P., Näätänen, R. y Sillanaukea, P. (1996). Effect of acute ethanol on auditory and visual event-related potentials: A review and reinterpretation. *Biological Psychiatry*, 40: 284–291.
- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10: 371 – 375.
- Javitt, D.C., Steinschneider, M., Schroeder, C.E. y Arezzo, J.C. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93: 11962–11967.
- Keiser, H., Montague, J., Wold, D., Manue, S., y Pattison, D. (1981). Hearing loss of Down syndrome adults. *American Journal of Mental Deficiency*, 85(5): 467–472.
- Kekoni, J., Hämäläinen, H., Saarinen, M., Gröhn, J., Reinikainen, K., Lehtokoski, A., et al. (1997). Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system: ERP-recordings in humans. *Biological Psychology*, 46:125–142.
- Kesslak, J.P., Nagata, S.F., Lott, I. y Nalcioglu, O. (1994). Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. *Neurology*, 44:1039–1045.
- Kisley, M., Davalos, D., Layton, H., Pratt, D., Ellis, J. y Segerd, C. (2004). Small changes in temporal deviance modulate mismatch negativity amplitude in humans. *Neuroscience Letters*, 358: 197–200.
- Koo, B.K., Blaser, S., Harwood-Nash, D., Becker, L.E. y Murphy, E.G. (1992). Magnetic resonance imaging evaluation of delayed myelination in Down syndrome: a case report and review of the literature. *Journal of Child Neurology*, 7(4):417 – 21.
- Kujala, T., Tervaniemi, M. y Schröger, E. (2007). The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: Theoretical and methodological considerations. *Biological Psychology*, 74: 1–19.

- Lalo, E., Vercueil, L., Bougerol, T., Jouk, P-S. y Debû, B. (2005). Late event-related potentials and movement complexity in young adults with Down syndrome. *Neurophysiology Clinique*, 35: 81–91.
- Lavikainen, J., Huotilainen, M., Pekkonen, E., Ilmoniemi, R.J. y Näätänen, R. (1994). Auditory stimuli activate parietal brain regions: a whole-head MEG study. *Neuroreport*, 6: 182–184.
- Lavoie, S.S., Murray, M.M., Deppen, P., Knyazeva, M.G., Berk, M., Boulat, O., et al. (2008). Glutathione precursor, N-Acetyl-Cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 33: 2187–2199.
- Levänen, S., Ahonen, A., Hari, R., McEvoy, L. y Sams, M. (1996). Deviant auditory stimuli activate human left and right auditory cortex differently. *Cerebral Cortex*, 6: 288–296.
- Lockrow, J., Prakasam, A., Huang, P., Bimonte-Nelson, H., Sambamurti, K. y Granholm, A. (2009). Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. *Experimental Neurology*, 216: 278–289.
- Lott, I. T. y Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *The Lancet. Neurology*, 9(6):623–33.
- Luscher, C., Nicoll, R. A., Malenka, R. C., y Muller, D. (2000). Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nature Neuroscience*, 3(6): 545–550.
- Martin, B.A., Shafer, V.L., Morr, M.L., Kreuzer, J.A. y Kurtzberg, D. (2003). Maturation of mismatch negativity: a scalp current density analysis. *Ear and Hearing*, 24(6):463-471.
- Martin, L.F., Davalos, D.B. y Kisley, M.A. (2009). Nicotine enhances automatic temporal processing as measured by the mismatch negativity waveform. *Nicotine & Tobacco Research: official journal of the Society for Research on nicotine and Tobacco*, 11(6):698 –706.
- Martinez, J. L., Jr., y Derrick, B. E. (1996). Long-term potentiation and learning. *Annual Review of Psychology*, 47: 173–203.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—A century of consolidation. *Science*, 287(5451): 248–251.
- McGille, C. D. y Aunon, J. I. (1987). Analysis of Event-Related Potentials. En Gevins, A. S. y Rémond, A. (Eds.) *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. EEG Handbook. (Revised series, Vol.1)* (pp. 131–137). Amsterdam, NY, Oxford: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division).

Mirre, J. C. (2012). La importancia del Segundo Cerebro. *Discovery Salud*, (43): 42–52.

Moon, J., Chen, M., Gandhi, S.U., Strawderman, M., Levitsky, D.A., Maclean, K.N. y Strupp, B.J. (2010). Perinatal Choline supplementation improves cognitive function and emotion regulation in the Ts65Dn mouse model of down syndrome. *Behavioral Neuroscience*, 124 (3): 346 – 361.

Moore, S.W. (2008). Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatric Surgery International*, 24(8): 873 –83.

Mowszowski, L., Hermens, D.F., Diamond, K., Norrie, L., Hickie, I.B., Lewis, S.J. y Naismith, S.L. (2012). Reduced mismatch negativity in mild cognitive impairment: associations with neuropsychological performance. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(1):209-219.

Myers, B.A. y Pueschel, S.M. (1991). Psychiatric disorders in persons with Down Syndrome. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179: 609 – 13.

Näätänen, R. y Alho, K. (1995). Mismatch negativity – A unique measure of sensory processing in audition. *International Journal of Neuroscience*, 80 (1–4): 317–337.

Näätänen, R., Brattico, E. y Tervaniemi, M. (2002). Mismatch Negativity: A Probe to Auditory Perception and Cognition in Basic and Clinical Research. En Zani y Proverbio. *The Cognitive Electrophysiology of Mind and Brain*. (pág. 344). Academic Press.

Näätänen, R., Gaillard, A.W. y Mantysalo, S. (1978) Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica (Amst)*, 42: 313–329.

Näätänen, R., Kujala, T., Kreegipuu, K., Carlson, S., Escera, C., Baldeweg, T. y Ponton, C. (2011). The mismatch negativity: an index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and in ageing. *Brain*, 134: 3435–3453.

Näätänen, R. y Michie, P.T. (1979). Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and interpretation. *Biological Psychology*, 8:81–136.

Näätänen, R., Pakarinen, S., Rinne, T. y Takegata, R. (2004). The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 115: 140–4.

Nakagome, K., Ichikawa, I., Kanno, O., Akaho, R., Suzuki, M., Takazawa, S., et al. (1998). Overnight effects of triazolam on cognitive function: an event-related potentials study. *Neuropsychobiology*, 38: 232–240.

Nakazato, Y. y Landing, B.H. (1986). Reduced number of neurons in esophageal plexus ganglia in Down syndrome: additional evidence for reduced cell number as a basic feature of the disorder. *Pediatric Pathology*, 5(1):55–63.

National Birth Defects Prevention Network. (2000). Birth defect surveillance data from selected states, 1989-1996. *Teratology*, 61: 86–158.

Nieuwenhuis-Mark, R. E. (2009). Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: Problems and possible solutions. *Research in Developmental Disabilities*, 30: 827–838.

Nunez, P. (1995). *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. New York: Oxford University Press.

Oken, B. S. (1989). Endogenous Event-Related Potentials. En Chiapa, K. H. (Ed.). *Evoked potentials in Clinical medicine* (2da. Ed.). (pp. 563 – 584). New York: Raven Press.

Otten, L.J. y Rugg, M.D. (2005). Interpreting Event-Related Potentials. En Handy, T. (Ed.) *Event-related potentials: a methods handbook*. (pp. 3). Cambridge: The MIT Press.

Park, A.H., Wilson, M.A., Stevens, P.T., Harward, R. y Hohler, N. (2012). Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, 146(1):135–40.

Pekkonen, E., Osipova, D., Sauna-Aho, O. y Arvio, M. (2007). Delayed auditory processing underlying stimulus detection in Down syndrome. *NeuroImage*, 35(4): 1547–1550.

Pennington, B.F., Moon, J., Edgin, J., Stedron, J. y Nadel, L. (2003). The Neuropsychology of Down Syndrome: Evidence for Hippocampal Dysfunction. *Child Development*, 74 (1): 75–93.

Pinter, J.D., Eliez, S., Schmitt, J.E., Capone, G.T. y Reiss, A.L. (2001). Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution study. *The American Journal of Psychiatry*, 58: 1659–1665.

Pond, D.A. (1963). The development of normal rhythms. En: Hill, J.D.N. y Parr, G. (Eds.) *Electroencephalography* (pp. 207–231). London: MacDonald.

Prasher, V. P., Chowdhury, T. A., Rowe, B. R. y Bain, S. C. (1997). ApoE genotype and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: Meta-analysis. *American Journal on Mental Retardation*, 102: 103–110.

Proverbio, A. M. y Zani, A. (2002). Electromagnetic Manifestations of Mind and Brain. En Zani y Proverbio. *The Cognitive Electrophysiology of Mind and Brain*. (pp. 13 – 36). Academic Press.

Pruess, J. B., Fewell, R. R., y Bennett, F. C. (1989). Vitamin therapy and children with Down syndrome: a review of the research. *Exceptional Children* 55:336–341.

Raz, N., Torres, I.J., Briggs, S.D., Spencer, W.D., Thornton, A.E., Loken, W.J., Gunning, F.M., McQuain, J.D., Driesen, N.R. y Acker, J.D.(1995). Selective

neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology*, 45:356–366.

Sacks, B. y Wood, A. (2003). Hearing disorders in children with Down syndrome. *Down Syndrome News and Update*, 3(2): 38–41.

Salman, M. (2002). Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*, 6(4): 213–9.

Sanes, J. R., y Lichtman, J. W. (1999). Can molecules explain long-term potentiation? *Nature Neuroscience*, 2(7): 597–604.

Schafer, E.W.P. y Peeke, H.V.S. (1982). Down syndrome individuals fail to habituate cortical evoked potentials. *American Journal of Mental Deficiency*, 87: 332–337.

Schwartz, D.M. y Schwartz, R.H. (1978). Acoustic impedance and otoscopic finding in young children with Down's syndrome. *Archives of Otolaryngology*, 104 (11): 652 – 656.

Segalowitz, S.J., Santesso, D. L. y Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: A review. *Brain and Cognition*, 72: 86 – 100.

Sherman, S.L., Freeman, S.B., Allen, E.G. y Lamb, N.E. (2005). Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenetic and Genome Research*, 111: 273 – 80.

Steriade, M., Deschênes. M., Domich, L. y Mulle, C. (1985). Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *Journal of Neurophysiology*, 54(6):1473-97.

Strelnikov, K. (2007). Can mismatch negativity be linked to synaptic processes? A glutamatergic approach to deviance detection. *Brain and Cognition*, 65: 244–251.

Strick, P.L., Dum, R.P. y Fiez, J.A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32: 413–34.

Strome, M. (1981). Down's syndrome: A modern otorhinolaryngologic perspective. *Laryngoscope*, 91(10): 1581–1594.

Tales, A., Newton, P., Troscianko, T. y Butler, S., (1999). Mismatch negativity in the visual modality. *Neuroreport*, 10: 3363–3367.

Thiel, R. y Fowkes, S. W. (2005). Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Medical hypotheses*, 64:524–532.

Tiitinen, H., May, P., Reinikainen, K., y Naatanen, R. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 372(6501): 90–92.

Tikhonravov, D., Neuvonen, T., Pertovaara, A., Savioja, K., Ruusuvirta, T., Näätänen, R. y Carlson, S. (2008). Effects of an NMDA receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats. *Brain Research*, 1203: 97–102.

Tyrrell, J., Cosgrave, M., McCarron, M., McPherson, J., Calvert, J., Kelly, A., et al. (2001). Dementia in people with Down's syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16: 1168–1174.

Umbricht, D., Koller, R., Vollenweider, F.X. y Schmid, L. (2002). Mismatch negativity predicts psychotic experiences induced by NMDA receptor antagonist in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 51: 400–406.

Umbricht, D., Schmid, L., Koller, R., Vollenweider, F.X., Hell, D. y Javitt, D.C. (2000). Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57: 1139–47.

Vila, J. (1996). La actividad cerebral. En Vila, J. *Una introducción a la Psicofisiología Clínica*. (pp. 89 – 94). Madrid: Pirámide.

Virji-Babul, N., Jobling, A., Elliot, D. y Weeks, D. (2011). Aspects of motor developments in Down syndrome. En Rondald, J., Perera, J. y Spiker, D. *Neurocognitive Rehabilitation of Down Syndrome, The early years* (pp. 153 – 163). USA: Cambridge University Press.

Virji-Babul, N., Kerns, K., Zhou, E., Kapur, A. y Shiffrar, M. (2006). Perceptual-motor deficits in children with Down syndrome: Implications for intervention. *Down Syndrome Research and Practice*, 10 (2): 74 – 82.

Wahrman, J. y Fried, L.T. (1970). The Jerusalem Prospective Newborn Survey of Mongols. *Annals of the New York Academy of Science*, 171: 341 – 360.

Weis, S., Weber, G., Neuhold, A. y Rett, A. (1991). Down syndrome: MR quantification of brain structures and comparison with normal control subjects. *American Journal of Neuroradiology*, 12:1207–1211.

Zani, A. y Proverbio, A. M. (2002). Cognitive Electrophysiology of Mind and Brain. En Zani y Proverbio. *The Cognitive Electrophysiology of Mind and Brain*. (pp. 3 – 12). Academic Press.

Zigman, W., Silverman, W., y Wisniewski, H. M. (1996). Aging and Alzheimer's disease in Down syndrome: Clinical and pathological changes. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 2: 73–79.