



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

División de Estudios Profesionales

La trombospondina-1 (TSP-1) y su relación con el desempeño cognoscitivo en una población con síndrome de Down

TESIS

Que para obtener el título:

Licenciada en Psicología

Presenta:

Laura Marcial Tlamintzi

Director: Dr. Octavio César García González

Revisora: Dra. Maura Jazmín Ramírez Flores

Sinodales: Dr. Rodolfo Solís Vivanco

Dra. Natalia Arias Trejo

Dra. Jana Aylim Mejía Toiber

México, Ciudad de México

Marzo, 2015



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.

Este trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Neurobiología del síndrome de Down de la Facultad de Psicología de la UNAM y con el apoyo parcial del proyecto PAPIIT-IN217211-3 "Patología y plasticidad de las espinas dendríticas en el síndrome de Down contribución de la Trombospondina-1 (TSP-1)" y PROINVOCACONACYT 196483 "Fase II: Neuroalimentación como apoyo al desempeño fisiológico y en las habilidades cognitivas en personas con trisomía 21, Trastorno del Espectro Autista y Trastorno por Déficit de Atención

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi Alma Mater, porque me abrió sus puertas y me brindó la oportunidad de transformarme para crecer.

Al Dr. Octavio César García González, por la oportunidad y la confianza otorgada para la realización de este proyecto.

A la Dra. Maura Jazmín Ramírez Flores, por contribuir en la gestación de mi interés por la neuropsicología, iniciarme en el camino de la investigación y por la ayuda que siempre me ha brindado.

A la Dra. Natalia Arias Trejo, la Dra. Jana Aylim Mejía Toiber y al Dr. Rodolfo Solís Vivanco, por el tiempo y la dedicación que emplearon en la revisión de este proyecto.

A las personas que colaboraron en la realización de este trabajo. A la Psic. Mónica Hidalgo. A las instituciones que hicieron posibles las evaluaciones, pero sobre todo a los participantes por su confianza e interés.

A mi familia. A mis padres quienes han tenido la paciencia, la dedicación y el coraje de conducirme en la dirección correcta; gracias por creer en mí, por su apoyo incondicional y por su esfuerzo. Las

disonancias presentes al final nos han enriquecido. A mi hermana, por su amor y paciencia.

A mis maestros, que en algún momento contribuyeron en mi formación profesional y personal.

A mis amigos, por brindarme ánimos y compartir conmigo el camino en este proyecto. Especialmente a Edgar, por escuchar las dificultades, darme aliento y ser siempre incondicional, estaré eternamente en deuda contigo.

A Dios.

DEDICATORIA

Para mi madre, quién ha sido el mejor ejemplo de lucha, superación y amor. Tú me enseñaste la importancia de dar espacio y tiempo a mis sueños, a ser valiente y a aventurarme para alcanzarlos. Te amo mamá.

Para mi padre, quien ha sido un ejemplo por su perseverancia, su fortaleza y su lucha en la vida, de ti aprendí que nunca debo rendirme y a dar siempre lo mejor de mí. Te admiro y te amo papá.

Para mi abuelo, por todas las veces que me aconsejaste y que hablamos de este momento. Te lo debía. Pensé que te habías marchado sin despedirte, pero de vez en cuando apareces para decirme que no te has ido.

Quiero compartir con ustedes este logro, espero que estén orgullosos de mí.

“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano”

Newton

ABREVIATURAS

CI, cociente intelectual

EA, enfermedad de Alzheimer

EC, edad cronológica

EVC, evento vascular cerebral

LCR, líquido cefalorraquídeo

OMS, Organización Mundial de la Salud

SD, síndrome de Down

SN, sistema nervioso

SNC, sistema nervioso central

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TSP's, trombospondinas

TSP-1, trombospondina-1

TSP-2, trombospondina-2

TSP-3, trombospondina-3

TSP-4, trombospondina-4

TSP-5, trombospondina-5

ÍNDICE

Resumen.....	1
CAPÍTULO I.....	1
Aspectos generales del síndrome de Down.....	1
Historia.....	1
Incidencia y comorbilidad.....	2
Genética.....	4
<i>Trisomía regular</i>	5
<i>Trisomía por translocación</i>	5
<i>Mosaicismo</i>	6
<i>Hipótesis genéticas</i>	6
CAPÍTULO II	8
Fenotipo del síndrome de Down	8
Fenotipo general.....	8
Fenotipo cognitivo	10
<i>Desarrollo del fenotipo cognitivo en el SD</i>	10
<i>Perfil cognitivo general del síndrome de Down</i>	12
CAPÍTULO III.....	17
Neuropsicología del síndrome de Down	17
CAPÍTULO IV.....	21
Las trombospondinas (TSP's).....	21
Trombospondina-1 (TSP-1) en el sistema nervioso central	21
TSP-1 en plasma	23
TSP-1 y patología.....	23
La TSP-1 y el SD	24
CAPÍTULO V	25
Método	25
Justificación.....	25
Preguntas de investigación.....	26
Hipótesis.....	26
Objetivo.....	27

<i>Objetivo general</i>	27
<i>Objetivos específicos</i>	27
Diseño experimental.....	27
Variables	28
<i>Variables dependientes</i>	28
Muestra.....	28
Instrumentos.....	29
<i>Batería NEUROPSI Atención y Memoria</i>	29
Análisis estadísticos	33
CAPÍTULO VI.....	34
Resultados	34
Procesos cognitivos de personas con síndrome de Down	34
Niveles de TSP-1 en suero de personas con síndrome de Down	45
Relación entre los niveles de TSP-1 y procesos cognitivos	45
Relación entre la EC y el desempeño cognitivo.....	57
CAPÍTULO VII	63
Discusión.....	63
CAPÍTULO VIII	74
Conclusiones	74
Limitaciones y sugerencias	75
Anexo	76
Referencias.....	91

Resumen

Las personas con síndrome de Down (SD) presentan discapacidad intelectual (DI). A nivel cerebral, las personas con SD muestran alteraciones anatómicas en las espinas dendríticas que son el principal sitio de sinapsis, y dichas alteraciones podrían impactar en el funcionamiento de circuitos neuronales involucrados en la cognición y ser responsables de la DI. La trombospondina-1 (TSP-1) es una proteína sanguínea altamente expresada en el sistema nervioso central que se relaciona con el desarrollo y mantenimiento de las espinas dendríticas y sinapsis, y en cerebros de personas con SD está disminuida significativamente, afectando la anatomía de las espinas. Al ser el cerebro una fuente significativa de TSP-1, cambios en los niveles de esta proteína en este órgano pueden reflejarse en sangre. Actualmente se desconoce si los niveles de TSP-1 sanguíneos se relacionan con el desempeño cognitivo en personas con SD, por lo que este trabajo estudió dicha relación. Se evaluaron 22 personas con SD con la batería NEUROPSI Atención y Memoria y se obtuvieron muestras sanguíneas de cada participante para medir los niveles de TSP-1 con un inmunoensayo de ELISA. Los resultados muestran altos niveles de TSP-1 en sangre de personas con SD y una correlación negativa entre dichos niveles y el desempeño en la subprueba de *fluidez no verbal* ($r=-0.894$, $p=0.041$); así como tendencias de correlación negativa con *formación de categorías* ($r=-0.538$, $p=0.071$, $\alpha=0.1$), *fluidez verbal semántica* ($r=-0.754$, $p=0.084$), *fluidez verbal fonológica* ($r=-0.736$, $p=0.096$) y *memoria verbal de reconocimiento* ($r=-0.670$, $p=0.1$); adicionalmente se observó una correlación positiva entre la edad cronológica y el desempeño en *retención de dígitos en regresión* ($r=0.798$, $p=0.032$) y *copia de la figura* ($r=0.643$, $p=0.013$). En conclusión, mayores niveles de TSP-1 en sangre se asociaron con puntajes bajos en estas subpruebas, sugiriendo que los niveles de TSP-1 sanguíneos podrían ser un biomarcador del funcionamiento ejecutivo en personas con SD.

CAPÍTULO I

Aspectos generales del síndrome de Down

Historia

El dato arqueológico más antiguo que existe del síndrome de Down (SD), es un cráneo sajón del siglo VII en el que se observan anomalías estructurales compatibles con un varón con este síndrome (Pueschel, 1987). Además existen obras de arte como la pintura “La virgen y el niño”, de Andrea Mantegna, proveniente del Renacimiento, que parece representar a un niño con rasgos característicos del SD (Pueschel, 1987). A inicios del siglo XIX, se describieron grupos de pacientes con dismorfias faciales, discapacidad intelectual (DI) y estatura baja que se asocian con el síndrome (Klein-Tasman y Janke, 2010). Sin embargo, el primer informe documentado sobre esta afección se realizó en 1838 por Étienne Esquirol, quién lo denominaba cretinismo o idiocia furfurácea. En 1886, Martín Duncan describió a “una niña de cabeza pequeña, redondeada, con ojos achinados, que dejaba colgar la lengua y apenas pronunciaba unas pocas palabras”. En ese mismo año, el médico inglés John Langdon Down (1828-1896), publicó en *London Hospital Reports* un artículo titulado “Observaciones en un grupo étnico de retrasados mentales” donde describía las características físicas, capacidad de imitación y sentido del humor de un grupo de pacientes del asilo de Earlwood, donde era director (Pueschel, 1987). John Langdon Down reorganizó las características de estos pacientes distinguiéndolo de otras causas de DI y formando una nueva entidad nosológica a la que nombró como “mongolismo” por el parecido físico compartido con los mongoles (Kaminker y Armando, 2008; Klein-Tasman y Janke, 2010). Sin embargo, éste término se dejó de usar después de los años setentas del siglo XX debido a su inexactitud y por considerarse peyorativo (Mandal, 2014).

Las primeras descripciones del SD postulaban como etiología diversos padecimientos de los progenitores; posteriormente se consideró que era un retroceso filogenético, estableciendo a la tuberculosis como la causa del síndrome. Esta hipótesis sugería que la tuberculosis “rompía la barrera de especie”, por lo que padres occidentales podían tener hijos orientales o mongólicos (Down, 1866). En 1909, Shuttleworth menciona por primera vez la edad materna avanzada como un factor de riesgo para la aparición del SD y fue renombrado como “idiocia calmuca” o “niños inconclusos” (Pueschel, 1987). No fue sino hasta 1932, que se planteó a los genes como responsables de la presencia del síndrome y se comenzaron a buscar las causas y los factores de riesgo que lo producían. En 1958 Jérôme Lejeune, Marthe Gautrier y Raymond Turpin, descubrieron que el SD era provocado por una anomalía genética debido a la presencia parcial o completa de un cromosoma extra en el par 21, dando como resultado 47 cromosomas en lugar de los 46 normales en el humano (Kaminker y Armando, 2008; Pueschel, 1987). En 1961 se cambió el nombre de “mongolismo” por el de “síndrome de Down”, en honor a John Langdon Haydon Down, considerado como el primero en describir esta alteración genética. Finalmente en 1965 la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), contempla el cambio del término y Lejeune propone denominarlo “trisomía 21”, como se conoce actualmente (Pueschel, 1987).

Incidencia y comorbilidad

El SD es la alteración genética más frecuente en la población humana (Kaminker y Armando, 2008) y la primera causa de DI en los desórdenes del neurodesarrollo (Hassold y Sherman, 2000; Noble, 1998; Levenga y Willemsen, 2012). Aunque se desconocen con exactitud las causas del SD, se ha sugerido que el uso de espermicidas, la predisposición genética (Pueschel, 1987) y defectos en el metabolismo del ácido fólico (Montoya, Satizábal, García y Sánchez, 2008), pueden estar asociados al desarrollo de la trisomía 21. Sin embargo, se considera a la

edad materna como el principal riesgo del desarrollo del SD (Pueschel, 1987). Mujeres de 25 años de edad muestran una incidencia de 1:2000 nacimientos, a los 35 años de edad la incidencia del síndrome es de 1:200 nacimientos y a los 40 años o más se tiene una incidencia de 1:40 (Figura 1) (Hassold y Sherman, 2000; Pueschel, 1987; Noble, 1998).

Se considera que el 80% de los embarazos con SD no llegan a término y entre el 1-2% se abortan de forma espontánea; de los embarazos que llegan a término existe una incidencia de 1:700 nacimientos (Hassold y Sherman, 2000; Montoya et al., 2008). Sin embargo, el 20% de los niños con SD mueren antes de los 5 años de edad, de la población que sobrevive entre el 40-50% llega a la edad adulta con dificultades de salud (Noble, 1998). Actualmente se estima que existen aproximadamente cinco millones de personas en el mundo con este síndrome, aproximadamente 0.068% de la población (Down España, 2014). En México no se tienen cifras exactas de cuántas personas existen con SD, sin embargo, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que en el año 2010 el 8.5% de la población total presentó algún tipo de DI, de los cuáles el 52.8% la presentó desde el nacimiento, algunos estudios reportan que en el país aproximadamente existe una incidencia de 1:650 nacimientos con SD (Garduño-Zarazúa, Giammatteo, Kofman-Epstein y Cervantes, 2013).

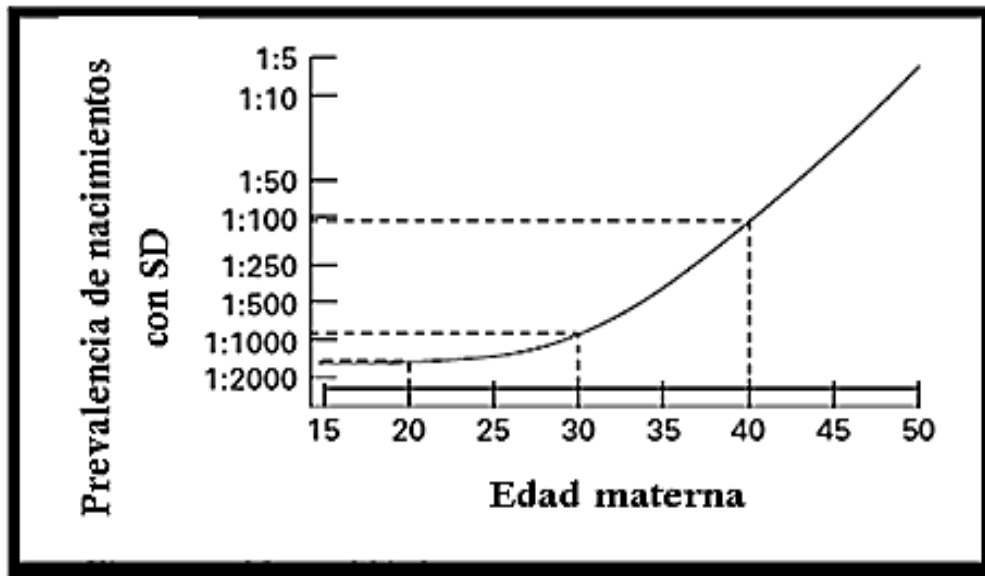


Figura 1. Relación entre la edad materna y la prevalencia de niños con síndrome de Down. Conforme aumenta la edad materna la incidencia de nacimientos con síndrome de Down incrementa de forma exponencial. Adaptado de Noble, 1998.

Genética

El SD resulta de la presencia de un cromosoma extra en el par 21 (Figura 2) ocasionado por la no disyunción cromosomal durante la división celular (Montoya et al., 2008). Siendo la edad materna un factor importante para el desarrollo del SD, el 90% de los casos tienen un cromosoma sobrante de origen materno y 10% se debe a la no disyunción meiótica paterna (Pueschel, 1987; Hassold y Sherman, 2000; Haydar y Revees 2012).



Figura 2. Cariotipo del síndrome de Down. El recuadro indica el cromosoma extra en el par 21. Adaptado de Down España, 2014.

Existen tres tipos de alteraciones genéticas descritas en el SD: trisomía regular, translocación y mosaicismo (Montoya et al., 2008).

Trisomía regular

Entre el 92-95% de las personas con SD tienen trisomía regular, esta condición se genera debido a problemas en la primera división celular meiótica en donde usualmente los gametos pierden la mitad de sus cromosomas, se presenta un fallo en la separación de las células homólogas. Si bien se desconocen las causas por las cuáles la disyunción es errónea se ha propuesto la hipótesis multifactorial que contempla al medio ambiente y al envejecimiento celular, entre otros (Klein-Tasman y Janke, 2010; Pueschel, 1987). Su nomenclatura científica es 47, XX,+21 y 47, XY,+21, para mujer y varón respectivamente (Pueschel, 1987).

Trisomía por translocación

Después de la trisomía regular, la causa más frecuente de aparición de material genético extra es la translocación (Klein-Tasman y Janke, 2010). En esta condición el material genético extra se encuentra “pegado” a otro cromosoma, habitualmente a uno de los dos cromosomas del par

14, por lo que un recuento genético arroja una cifra de 46 cromosomas en cada célula. Existen portadores de translocación que no presentan el SD, pero esta alteración se puede transmitir a la descendencia y derivar en hijos con trisomía 21, aunque también la translocación se puede producir en la persona con SD de la primera generación (Pueschel, 1987). La trisomía por translocación presenta una incidencia del 3% al 4% (Klein-Tasman y Janke, 2010).

Mosaicismo

El mosaicismo es la forma menos frecuente de trisomía 21 y comprende del 1% al 4% de los casos (Klein-Tasman y Janke, 2010). Se produce tras la concepción, por lo que la información genética sobrante no se encuentra en todas las células del individuo, sólo en aquellas que proceden de la célula mutada; el porcentaje de células afectadas puede abarcar pocas o casi todas según el momento en el que se produce la segregación anómala de las mismas (Pueschel, 1987). La proporción del número de células normales y anormales y su ubicación pueden afectar la severidad de los síntomas asociados al SD (Klein-Tasman y Janke, 2010).

Hipótesis genéticas

El cromosoma 21 es el autosoma más pequeño, representando el 1.5% del genoma humano. El aumento en la expresión de proteínas derivado de los genes extras debido a la trisomía 21 promueve una cascada de efectos en el desarrollo de la micro y macro estructura cerebral fetal y posteriormente en la anatomía y funciones cognitivas de las personas con SD (Hattori et al., 2000). Debido a esto, se han hecho diversas hipótesis que buscan explicar cómo se generan los aspectos fenotípicos en el SD. Una de éstas es conocida como la “*hipótesis de la inestabilidad amplificada del desarrollo*”. Esta hipótesis sugiere que el desbalance en la carga génica en el cromosoma 21, determina de forma inespecífica la expresión y el fenotipo en el SD (Engidawork y Lubec, 2003; Rachidi y Lopes, 2008). Por otro lado la “*hipótesis de dosis-*

efecto” señala que los fenotipos en el SD son consecuencia de la triplicación de uno o más genes encontrados en el cromosoma 21 (Roper y Reeves, 2006). A pesar de las diferencias, estas dos hipótesis no son excluyentes entre sí y podrían estar presentes en el fenotipo general de las personas con SD.

CAPÍTULO II

Fenotipo del síndrome de Down

Fenotipo general

El fenotipo en el SD es muy variable, se han asociado más de 100 rasgos fenotípicos a este síndrome que se expresan con diferente frecuencia e intensidad. No obstante, algunos autores han determinado que existen rasgos comunes que se pueden observar en todas las personas con SD. Desde la época de John Langdon Haydon Down, se describió la presencia de hendiduras palpebrales hacia arriba, ojos oblicuos, cuello corto y facies aplanadas (Down, 1866). Posteriormente Bertil Hall en 1964, elaboró una caracterización de signos comunes en el recién nacido con SD que incluían: cara chata, piel excesiva en la nuca, orejas pequeñas con hélices plegadas, reflejo de moro débil, clinodactilia del quinto dedo, pliegue palmar único, hipotonía, hiperlaxitud articular, displasia de cadera, cardiopatía congénita, prolapso de la válvula mitral, problemas ortopédicos y oftalmológicos, malformaciones gastrointestinales, tiroidismo, policitemia, hematopoyesis y afecciones dermatológicas (Kaminker y Armando, 2008). Adicionalmente se han descrito otros rasgos comunes en el SD como son braquicefalia, raíz nasal deprimida, orejas de implantación baja, oído displásico (De la Torre et al., 2012), pliegues epicánticos, cavidad bucal reducida, lengua protuberante, microdoncia, paladar ojival, braquidactilia, separación entre el primer y segundo dedo del pie (Klein-Tasman y Janke, 2010; Pueschel, 1987), hipertelorismo (Montoya et al., 2008), obesidad (Agulló y Manzanal, 2006; Kaminker y Armando, 2008; Roper y Reeves, 2006), dificultades en la coordinación y equilibrio (Agulló y Manzanal, 2006), retraso en el desarrollo, estatura baja (\bar{x} = 1.51 m en varones y 1.41 m en mujeres), fertilidad disminuida en mujeres, entre otros (Kaminker y Armando, 2008; Pueschel, 1987) (Tabla 1).

Tabla 1. Características fenotípicas e incidencia en el síndrome de Down

Rasgos fenotípicos	Descripción	Porcentaje (%)
Craneofaciales	Puente nasal chato	61
	Braquicefalia	76
Oculares	Hendiduras palpebrales hacia arriba	79
	Epicanto	48
	Manchas de Brushfield	53
	Estrabismo	22
	Nistagmo	11
Auriculares	Orejas displásicas	53
	Ausencia de lóbulo	70
Orales	Boca abierta	61
	Fisura labial	56
	Protrusión lingual	42
	Macroglosia	43
	Surcos linguales	61
	Paladar estrecho	67
	Ancho y corto	53
Cuello	Pectus excavatum	10
	Pectus carinatum	8
	Xifosis	11
Tórax	Diástasis de rectos	82
	Hernia umbilical	5
Abdomen	Criptorquidia	21
	Escroto pequeño	37
	Pene pequeño	70
Manos	Anchas y cortas	70
	Braquidactilia	67
	Pliegue transverso	52
	Clinodactilia	59
	Pliegue único del 5to dedo	20
	Separación entre 1ro y 2do dedo	50
Pies	Pliegues plantares	31
	Hiperlaxitud	62

Nota. Adaptado de Kaminker y Armando, 2008.

Adicionalmente a estas características, se han descrito con menor incidencia patologías asociadas como son: deficiencias sensoriales (Klein-Tasman y Janke, 2010; Pueschel, 1987), alteraciones en vías urinarias (Noble, 1998), problemas respiratorios (Agulló y Manzanal, 2006), síndrome de West (Agulló y Manzanal, 2006; Klein-Tasman y Janke, 2010), apnea del sueño (Agulló y Manzanal, 2006), diabetes (Pueschel, 1987), epilepsia (Agulló y Manzanal, 2006; Lott y Dierssen, 2010; Noble, 1998) y leucemia, entre otros (Agulló y Manzanal, 2006; Klein-Tasman y Janke, 2010; Noble, 1998; Pueschel, 1987) (Tabla 2). Sin embargo, las características que comúnmente se mantienen independientemente de los otros rasgos

fenotípicos son las alteraciones cognitivas asociadas a la DI (Montoya et al., 2008; Pueschel, 1987).

Tabla 2. Principales problemas médicos descritos en el síndrome de Down.

Problema médico	Prevalencia en síndrome de Down (%) (A)	Prevalencia en población general (%) (B)	Radio de probabilidad (A/B)
Leucemia	1.7	0.04	43
Hipotiroidismo congénito	0.7	0.026	27
Epilepsia			
Enfermedad de Alzheimer	9	0.8	11
	77	2	39

Nota. Adaptado de Noble, 1998.

Fenotipo cognitivo

Desarrollo del fenotipo cognitivo en el SD

Las personas con SD presentan alteraciones en su fenotipo cognitivo que afectan en distintas formas su desempeño intelectual. Las características cognitivas particulares de la trisomía 21 se pueden identificar a partir de los primeros meses de vida.

Los infantes de 3-6 meses de edad poseen habilidades de aprendizaje y memoria relativamente normales y es hasta los 9 meses que se observan alteraciones (Fidler y Nadel, 2007). De los 2 a los 12 meses de edad, producen más sonidos que no son del habla y presentan vocalizaciones atípicas (Fidler, 2005). A los 6 meses de edad muestran dificultades en la exploración visual en actividades que involucraban la interacción con las madres (Fidler 2005). Posteriormente, a la edad de 2 años aproximadamente se forma un perfil cognitivo con la presencia de fortalezas y debilidades propias del síndrome, es decir, de forma general se observan mejores habilidades visuoespaciales en contraste con habilidades de lenguaje expresivo (Fidler, 2005). Durante la infancia temprana, las principales características cognitivas encontradas en el SD durante este periodo incluyen una producción deficiente del lenguaje, falta de estrategias de exploración,

poca flexibilidad cognitiva, dificultad en la coordinación oculo-motora (Calero, Robles y García, 2010), déficits en la concepción del número y sus usos (Paterson, Girelli, Butterworth y Karmiloff-Smith, 2006), así como adquisición de forma tardía del concepto de objeto (Fidler, 2005). No obstante, preservan habilidades de memoria de tipo implícita (Ruiz, 2001), comunicación no verbal, son más empáticos que otros niños con DI y tienen más conductas prosociales (Fidler, 2005). En las pruebas de inteligencia sus puntajes no difieren de manera significativa respecto a los obtenidos por población normotípica, sin embargo, estas puntuaciones descienden de manera drástica conforme se acerca la adolescencia (Ruiz, 2001).

A los 16 años de edad se suman dificultades en la motricidad gruesa y fina (Agulló y Manzanal, 2006; Fidler, 2005). Se desarrolla la intersubjetividad primaria y manifiestan un incremento de la sonrisa dirigida a otros (Fidler, 2005), muestran procesos de imitación y conducta de juego (Fidler y Nadel, 2007). Durante la etapa de la adolescencia se han reportado afecciones en la memoria de trabajo y en comprensión sintáctica, además se observa un declive de habilidades mnésicas y visuoespaciales (Klein-Tasman y Janke, 2010). Alrededor de la cuarta década de vida las alteraciones cognitivas se agudizan asociándose con un envejecimiento prematuro (Desai, 1997; Klein-Tasman y Janke, 2010; Rondal, 2006) y con comienzo temprano de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Lott y Dierssen, 2010). Dicha enfermedad se asocia con presencia de desorientación, desórdenes visuoperceptuales, pérdida de la memoria y declive de las funciones ejecutivas, plasmado en cambios de personalidad y conducta, pérdida de habilidades de autocuidado, retraimiento, ansiedad y depresión (Kaminker y Armando, 2008; Klein-Tasman y Janke, 2010; McCarron, McCallion, Reilly y Mulryan, 2014).

Perfil cognitivo general del síndrome de Down

Como se mencionó anteriormente, el SD es la principal causa de DI en la población humana (Kaminker y Armando, 2008; Klein-Tasman y Janke, 2010; Pueschel, 1987). La DI se define como una limitación en el desarrollo con inicio en la niñez, caracterizada por dificultades significativas en el funcionamiento intelectual y la adaptación, causando restricciones en la realización de actividades de la vida cotidiana e independiente. En la práctica clínica, se considera una DI cuando el cociente intelectual (CI) es menor a 70 (Dierssen, Herault y Estivill, 2009) (el CI es una medida de la inteligencia cuyos valores normotípicos oscilan de 90-110) (Ruiz, 2001). Las personas con trisomía 21 tienen un CI que oscila entre 25-75 (Figura 3) (Kaminker y Armando, 2008; Rachidi y Lopes, 2008) cursando de manera común con DI moderada y severa. EL CI no se ha vinculado con alguna característica fenotípica específica en el SD (Pueschel, 1987; Ruiz, 2001), es decir, la baja o alta expresión de rasgos no tienen relación con el desarrollo intelectual, sin embargo, en lo que refiere al genotipo se ha encontrado una asociación entre el genotipo de mosaicismo y CI bajo con presencia de DI moderada en SD (Klein-Tasman y Janke, 2010).

La medición del funcionamiento cognitivo permite conocer de manera general y específica el estado del desarrollo intelectual, por lo que evaluar la cognición nos da un parámetro de la inteligencia general como lo hace el CI, y además permite detectar puntualmente los procesos cognitivos en los que existen afecciones y habilidades preservadas (Vicari, Marotta y Carlesimo, 2004).

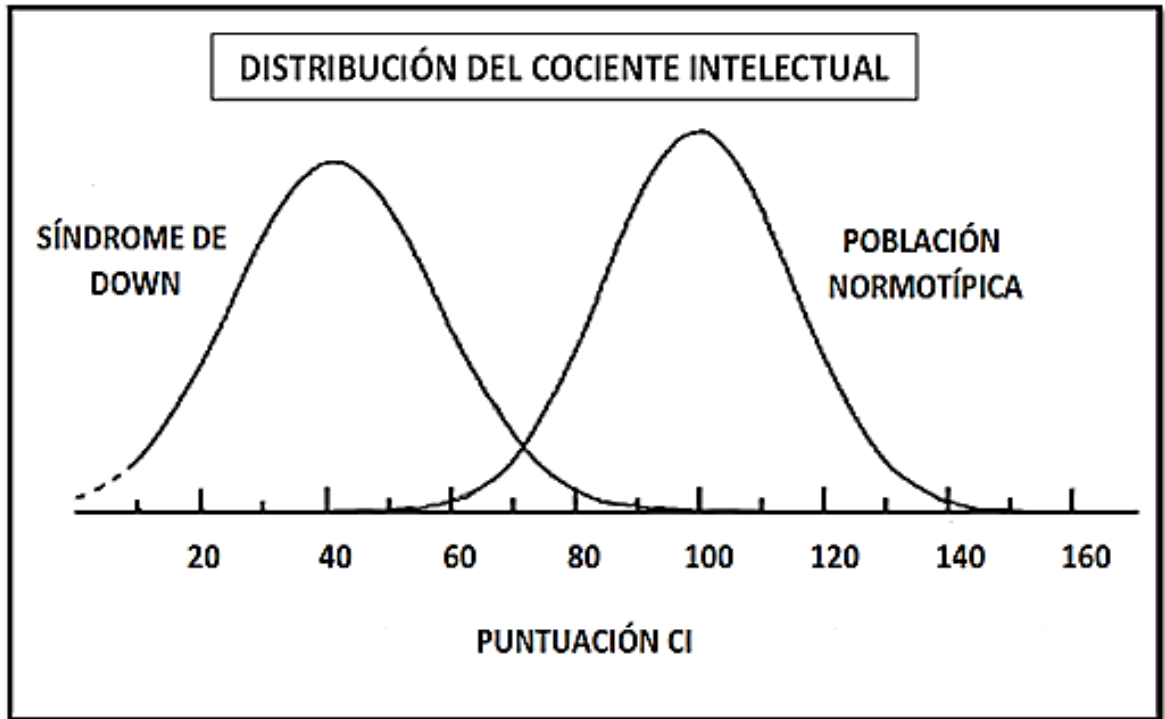


Figura 3. Incidencia de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down. El 10% de las personas con SD tienen DI leve, 20% media o ninguna y 70% severa. Adaptado de Noble, 1998.

El SD posee un perfil cognitivo caracterizado por alteraciones en la discriminación visual y auditiva (Kennedy y Sheridan, 1973), concentración (Calero et al., 2010; Ypsilanti y Grouios, 2008), así como en la atención auditiva (Silva y Kleinhans, 2006), visual (Costanzo et al., 2013) y sostenida (Calero et al., 2010; Klein-Tasman y Janke, 2010).

Adicionalmente, las personas con SD muestran afectaciones en la memoria verbal de corto y largo plazo (episódica y semántica) (Calero et al., 2010; Chapman y Hesketh, 2000; Davidson, Amso, Anderson y Diamond, 2006; Dierssen et al., 2009; Fidler y Nadel, 2007; Flórez, 2011; Klein-Tasman y Janke, 2010; Nadel, 2003; Rondal, 2006; Silva y Kleinhans, 2006), memoria de trabajo de tipo verbal (Costanzo et al., 2013; Fidler y Nadel, 2007; Su, Chen, Wuang, Lin y Wu, 2008) y en el aprendizaje (Calero et al., 2010; Klein-Tasman y Janke, 2010).

En el lenguaje se observan problemas en las habilidades fonológicas (Gunn y Jarrold, 2004) y alteraciones en el vocabulario receptivo (Su et al., 2008) y expresivo (Cleland, Wood, Hardcastle, Wishart y Timmins, 2010). En la gramática muestran afecciones en el uso de artículos y unidades de relación (preposiciones y conjunciones) (Diez-Itza y Miranda, 2007), uso y comprensión de la morfosintaxis (Dierssen et al., 2009; Fidler y Nadel, 2007; Klein-Tasman y Janke, 2010; Lott y Dierssen, 2010), producción narrativa (Klein-Tasman y Janke, 2010) y procesamiento verbal (Fidler, 2005); existe mayor alteración del lenguaje expresivo (Klein-Tasman y Janke, 2010; Rondal, 2006; Ruiz, 2001; Silva y Kleinhans, 2006) que del receptivo (Rondal, 2006), ya que las personas con SD tienen problemas fonoarticulatorios y de memoria verbal, sin embargo, reconocen gestos no hablados del interlocutor, el intercambio de información es activo y se controla de forma correcta. Son pocas las investigaciones que han estudiado la cognición en el SD asociada a la edad cronológica (EC), por lo que existe escasa información acerca de dicha relación, por ejemplo, algunos investigadores reportan que las dificultades en la gramática no están asociadas EC (Diez-Itza y Miranda, 2007).

Las personas con SD muestran adquisición del concepto de objeto demorada (Fidler y Nadel, 2007), manipulan menores cantidades de información y tienen baja velocidad de procesamiento (Calero et al., 2010). Además presentan disminución de la capacidad de cambio o *shifting*, alteraciones en la inhibición visual (Costanzo et al., 2013), son menos creativas (Ruiz, 2001), tienen dificultades para el pensamiento formal abstracto (Ruiz, 2001; Silva y Kleinhans, 2006), para la resolución de problemas (Calero et al., 2010) y en la realización de actividades aritméticas (Ruiz, 2001; Silva y Kleinhans, 2006), además de alteraciones en la función motora (Dierssen et al., 2009).

El fenotipo cognitivo del SD también incluye fortalezas en habilidades correspondientes al procesamiento visuoespacial (Dierssen et al., 2009; Fidler, 2005; Klein-Tasman y Janke, 2010; Rondal, 2006), en la memoria a corto plazo visuoespacial (Calero et al., 2010; Costanzo et al., 2013; Lott y Dierssen, 2010), memoria a largo plazo implícita o procedimental (Dierssen et al., 2009; Vicari, 2006), aprendizaje asociativo (Dierssen et al., 2009; Lott y Dierssen, 2010) y muestran un mejor desempeño en tareas perceptivas, manipulativas y motrices (Ruiz, 2001).

Los individuos con SD, pueden adquirir habilidades pragmáticas de forma exitosa, sin embargo, requieren de mayor tiempo para obtenerlas (Rondal, 2006; Roper y Reeves, 2006). En el lenguaje, conservan la capacidad para generar categorizaciones verbales ya que pueden formar grupos de objetos de acuerdo a algunas características en común y otorgarles un nombre (Costanzo et al., 2013) y discriminar gestos no hablados que exigen una respuesta por parte del interlocutor de aquellos que no la requieren. Tienen un intercambio de información activo, controlado de forma correcta en el cual expresan menos gestos indirectos del habla (Rondal, 2006). Además, muestran buenos procesos de planeación aunque requieren de más tiempo (Costanzo et al., 2013; Silva y Kleinhans, 2006). Las habilidades cognitivas preservadas en el SD son factibles de modificación para un mejor rendimiento intelectual general (Lott y Dierssen, 2010).

En el plano emocional, se han identificado problemas de impulsividad, baja tolerancia a la frustración, escasa persistencia en una tarea, poca motivación intrínseca y necesidad de regulación externa (Calero et al., 2010). Se caracterizan por tener un ánimo positivo, buenas habilidades y funcionamiento social y su conducta es fácilmente predecible (Fidler, 2005, Klein-Tasman y Janke, 2010, Montoya et al., 2008; Ruiz, 2001).

Finalmente, se han descrito algunos problemas psiquiátricos asociados al SD como conductas agresivas, depresión (Roizen y Patterson, 2003), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), manía de comienzo tardío (Kaminker y Armando, 2008) y trastornos del espectro autista (Klein-Tasman y Janke, 2010).

Debido a las alteraciones presentes en el lenguaje de las personas con SD, la evaluación de su funcionamiento cognitivo con pruebas realizadas para población normotípica en donde las instrucciones son verbales o escritas resulta complicada. Para la evaluación del funcionamiento cognitivo de las personas con SD aún no se cuenta con una prueba específica. Se ha desarrollado una batería validada para esta población denominada “Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome”, sin embargo, esta batería aún se encuentra en fase de prueba. Esta batería contiene pruebas que evalúan procesos no verbales, memoria visuoespacial, memoria de trabajo, detección visual, funciones ejecutivas, control inhibitorio, funciones motoras, lenguaje, procesos visomotores, velocidad de procesamiento y atención (Edgin et al., 2010). Por lo que es necesario buscar alternativas que permitan conocer el estado de los procesos cognitivos en personas con SD.

CAPÍTULO III

Neuropsicología del síndrome de Down

La integridad de los procesos cognitivos son consecuencia del estado fisiológico general del encéfalo, de esta manera los déficits cognitivos en personas con SD son consecuencia de las anomalías presentes en el cerebro (Clarke y Barres, 2013; Manga y Fournier, 1997). En este sentido, se han descrito diversas alteraciones en los cerebros con SD. De manera general se observa: microcefalia debido a la disminución del peso y volumen del encéfalo (Kaminker y Armando, 2008; Klein-Tasman y Janke, 2010; Silva y Kleinhans, 2006), giros simplificados (Dierssen, 2012), displasia cortical específicamente en los lóbulos frontales, temporales y cerebelo (Coyle, Oster-Granite y Grearhart, 1986; Silva y Kleinhans, 2006; Wisniewski, 1990), alteraciones en la morfología y número de espinas dendríticas así como disminución de los contactos sinápticos (Agulló y Manzanal, 2006; Belichenko, Kleschevnikov, Salchi, Epstein y Mobley, 2007; Dierssen et al., 2009; Flórez, 2011; Kurt, Kafa, Dierssen y Davies, 2004). Los cambios a nivel sináptico (particularmente a nivel de las espinas dendríticas), podrían afectar el desarrollo de los circuitos neuronales involucrados en los procesos cognitivos y ser en parte responsables del grado de DI que se observa en personas con trisomía 21 (Dierssen y Ramakers, 2006).

En el SD se han descrito estructuras neuroanatómicas que se encuentran asociadas con el desarrollo de algunos procesos cognitivos. En este sentido, diversas investigaciones sugieren que la corteza parietal dorsal se relaciona con el procesamiento espacial y la corteza temporal ventral interviene en los procesos de memoria de trabajo de objetos, caras y procesamiento del material visual (Courtney, Ungerleider, Keil y Haxby, 1996; Nelson et al., 2000). Las personas con SD tienen maduración de áreas parietales dorsales relativamente preservadas y en

habilidades visuoespaciales generalmente se desempeñan de manera similar a la población normotípica. Estas habilidades se han evaluado a través de la tarea de *cubos de Corsi* (Vicari, 2006; Rachidi y Lopes, 2008).

Las zonas temporales ventrales en el SD presentan menor densidad de materia gris y disminución del volumen, estas áreas se han asociado con habilidades de memoria de trabajo, las cuáles se encuentran alteradas en el SD, esto se ha observado a través de evaluaciones neuropsicológicas como *cubos de Corsi en regresión* (Vicari, 2006; Rachidi y Lopes, 2008).

La reducción en la densidad de neuronas granulares en la corteza (Nadel, 1999), la disminución en el volumen, densidad de la materia gris y células granulares en el lóbulo temporal medial y lateral, así como la disminución en el volumen y densidad de materia gris en el hipocampo, cíngulo anterior y corteza orbitofrontal descrita en personas con SD podría estar asociada con alteraciones en los procesos de memoria a largo plazo explícita y episódica evaluados a través de la repetición de dígitos o listas de palabras (Agulló y Manzanal, 2006; Lott y Dierssen, 2010; Menghini, Costanzo y Vicari, 2011; Rachidi y Lopes, 2008; Vicari, 2006).

El bajo desempeño en tareas de memoria a corto plazo se ha relacionado con la disminución del volumen en el lóbulo parietal inferior, el giro temporal superior, el lóbulo occipital medial, la ínsula, el cerebelo (Fidler y Nadel, 2007; Rachidi y Lopes, 2008) y los circuitos corticohipocampales (Dierssen et al., 2009). Mientras que el bajo desempeño en la memoria de trabajo verbal evaluada a través de tareas de *repetición de dígitos en forma inversa* se relaciona con la reducción del volumen del plano temporal (Fidler y Nadel, 2007).

Las personas con SD tienen relativamente preservadas las áreas subcorticales, entre las que se encuentran los ganglios basales que muestran un volumen normal, estas estructuras se han asociado con el desempeño en habilidades automatizadas, por lo que las personas con SD una vez que han aprendido alguna tarea son capaces de destinar cada vez menos recursos cognitivos en su realización y ocuparlos en otras actividades (Dierssen et al., 2009; Vicari, 2006; Pinter, Eliez, Schmitt, Capone y Reiss, 2001; Agulló y Manzanal, 2006).

El bajo desempeño en procesos lingüísticos evaluados a través de diversas tareas podría deberse a anomalías en la conectividad de estructuras frontocerebelosas que están implicadas en los procesos de articulación y memoria verbal a corto plazo (Pérez, Beltrán y Sánchez, 2006; Vicari, 2006; Dierssen, 2012).

Las alteraciones en la laminación, formación de la arborización dendrítica y espinas y la reducción en la densidad neuronal en la corteza se han vinculado con el bajo rendimiento en las habilidades de flexibilidad cognitiva (Vicari, 2006).

La disminución del volumen e hipoplasia en el cerebelo (Agulló y Manzanal, 2006; Fidler y Nadel, 2007; Klein-Tasman y Janke, 2010; Silva y Kleinhans, 2006), se han relacionado con la hipotonía corporal general, déficits motores, alteraciones en los procesos de cognición espacial, la función ejecutiva, memoria de trabajo y fluidez verbal (Lott y Dierssen, 2010). Los circuitos cortico-cerebeloso y cerebeloso-límbico están implicados en procesos de atención, control ejecutivo, aprendizaje del lenguaje, memoria de trabajo y procesamiento emocional, por lo que las afecciones en estos circuitos podrían explicar parte del fenotipo cognitivo del SD (Lott y Dierssen, 2010).

En la edad adulta, alrededor de los 40 años las personas con SD presentan un deterioro cognitivo general el cual se ha asociado con la presencia de placas y ovillos neurofibrilares en la

corteza frontal y entorrinal y con el desarrollo de la EA (Coyle et al., 1986; Fidler y Nadel, 2007; Lott y Dierssen, 2010).

CAPÍTULO IV

Las trombospondinas (TSP's)

Las trombospondinas (TSP's), son proteínas de matriz extracelular que pertenecen a una gran familia de glicoproteínas oligoméricas. Con base en su arquitectura molecular las TSP's se dividen en dos subgrupos: el subgrupo A, al cual pertenecen la trombospondina-1 (TSP-1) y la trombospondina-2 (TSP-2) que presentan una estructura trimérica, y el subgrupo B que incluye a la trombospondina-3 (TSP-3), trombospondina-4 (TSP-4) y trombospondina-5 (TSP-5), con estructura pentamérica. Además de su función como proteínas de matriz extracelular, las TSP's juegan un papel importante en las interacciones célula-célula y célula-matriz. Las TSP's también participan en la regulación de la angiogénesis y progresión del cáncer, regulación de la inflamación, modulación de la respuesta inmune, mantenimiento de la integridad y función del miocardio y regulación de la fibrosis, entre otras (Adams y Lawer, 2011).

Trombospondina-1 (TSP-1) en el sistema nervioso central

La TSP-1 es el principal componente de los gránulos alfa de las plaquetas sanguíneas (O'Shea, Liu, Kinnunen y Dixit, 1991). Por lo que se involucra con los procesos de inflamación y cicatrización de heridas (Esemuede, Lee, Pierre-Paul, Sumpio y Gahtan, 2004; Ide et al., 2008). Sin embargo, la TSP-1 puede ser secretada y expresada en menor proporción por células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, melanomas y músculo liso (Osterhout y Holcomb, 1992). En la organogénesis se expresa durante el desarrollo de glándulas, músculo, cartílago y cerebro (Raugi, Olerud y Gown, 1987). Algunas de las funciones biológicas en las que participa la TSP-1 son: apoptosis, inflamación, angiogénesis, progresión del ciclo celular (Asch, Leung, Shapiro y Nachman, 1986), promueve la formación, diferenciación, migración y adhesión

celular, además mantiene la estabilidad de células madres a través de la regulación de diversas vías y del ciclo celular (Asch et al., 1986; Huang et al., 2013; Lu y Kipnis, 2010).

En el sistema nervioso central (SNC), la TSP-1 es sintetizada y secretada por los astrocitos (Osterhout y Holcomb, 1992), donde juega un papel importante en la migración neuronal (Defreitas et al., 2006; O'Shea et al., 1991), crecimiento de neuritas (O'Shea et al., 1991; Osterhout y Holcomb, 1992), proliferación y migración de células progenitoras neuronales (Lu y Kipnis, 2010) y sinaptogénesis (Eroglu, 2009). Durante la neurulación, la TSP-1 se encuentra expresada en el ectodermo, neuroepitelio y epimiocardio (DeFreitas et al., 2006; Liauw et al., 2008; O'Shea et al., 1991). La TSP-1 y TSP-2 promueven la formación de sinapsis de tipo excitatoria en etapas tempranas de la vida (Eroglu, 2009). Particularmente, durante las primeras tres semanas de nacimiento (Xu, Xiao y Xia, 2010) aceleran la formación de las sinapsis excitatorias (Clarke y Barres, 2013; Huang et al., 2013; Xu et al., 2010). En los últimos años se han publicado diversos resultados que indican que la falta de TSP-1 tiene un efecto directo sobre la formación de espinas dendríticas y sinapsis (Christopherson et al., 2005; Eroglu, 2009; García, Torres, Helguera, Coskun y Busciglio, 2010; Xu et al., 2010). Por ejemplo, algunos estudios han reportado que la pérdida de TSP-1 en cerebros de ratones decreta de manera significativa la formación de sinapsis (Christopherson et al., 2005). Adicionalmente, se ha demostrado que ratones que carecen de TSP-1 tienen una deficiente recuperación funcional después de un daño isquémico (Liauw et al., 2008), sugiriendo un papel importante en el desarrollo y plasticidad cerebral.

Las anomalías en la expresión de TSP-1 pueden subyacer a disfunciones corticales y desórdenes neurológicos que son caracterizados por la formación de circuitos neuronales aberrantes (Clarke y Barres, 2013; Risher y Eroglu, 2012). Esto hace suponer que la TSP-1

tiene un efecto modulador en la formación y mantenimiento de las espinas dendríticas y sinapsis y que su deficiencia podría estar asociada a un bajo desempeño cognitivo en general.

TSP-1 en plasma

Como se mencionó anteriormente, la TSP-1 es el principal componente de las plaquetas sanguíneas y fue la primera proteína caracterizada dentro de la familia de las TSP's (Esemuede et al., 2004; Ide et al., 2008). La liberación de TSP-1 de los gránulos- α de las plaquetas sanguíneas depende de la trombina (Mosher, 1990), se ha observado que de forma normal la trombospondina puede expresarse en diversos tejidos del cuerpo humano (Mosher, 1990), lo que ha permitido que su detección pueda realizarse en diversos tejidos y en muestras de sangre periférica. En condiciones normales los niveles de TSP-1 sanguínea en personas sanas se encuentran en un rango de 40-250 ng/ml (Mosher, 1990). Diversos estudios han demostrado que los niveles alterados de esta proteína están asociados con algunas patologías (Ide et al., 2008).

TSP-1 y patología

Las alteraciones en los niveles de TSP-1 en diversos tejidos se han vinculado con algunas enfermedades. Por ejemplo, se ha encontrado que pacientes con alteraciones gastrointestinales presentan niveles de TSP-1 alrededor de 1220 ng/ml. En pacientes con carcinoma colorectal y de mama los niveles de TSP-1 en plasma son de 780 ng/ml y correlacionan positivamente con los niveles de TSP-1 intratumorales utilizándose como un indicador de la etapa de progresión del cáncer (Asch et al., 1986; Esemuede et al., 2004; Yamashita, Kurohiji, Tuszynski, Sakai y Shirakusa, 1998) y de la agresividad del mismo (Byrne et al., 2007). En la neumonía idiopática intersticial los niveles de TSP-1 son de 175 μ g/ml y se han relacionado con la alveolitis y fibrosis pulmonar (Esemuede et al., 2004; Ide et al., 2008). En el SNC se ha observado que incrementan las señales de transcripción de mRNA TSP-1 (4.0-kb) durante la fase de

recuperación después de un evento vascular cerebral (EVC) y se vinculan con la remodelación arterial (Eroglu, 2009; Esemuede et al., 2004; Ide et al., 2008; Lin et al., 2003). Sin embargo, la ausencia total de TSP-1 afecta la recuperación motora después de un proceso isquémico (Liau et al., 2008).

La TSP-1 y el SD

Se ha descrito que los cerebros de personas con SD muestran una reducción en la expresión de TSP-1 (García et al., 2010) y que esta proteína se expresa junto a las placas amiloides que se observan en cerebros de personas con la EA (Buée et al., 1992). Recientemente se demostró que variantes en el gen que codifica la TSP-1 podrían estar asociadas con el riesgo de desarrollar autismo (Lu et al., 2014). Estas dos alteraciones son comórbidas con el SD (Head, Powell, Gold y Schmitt, 2012; Moss, Richards, Nelson y Oliver, 2013; Zafeiriou, Ververi, Dafoulis, Kalyva y Vargiami, 2013; Zigman, 2013).

Previamente se ha demostrado que las personas con SD tienen una reducción significativa de TSP-1 en el cerebro, lo cual afecta el desarrollo y mantenimiento de las espinas dendríticas y sinapsis (García et al., 2010).

Diversos estudios han demostrado que individuos con SD presentan alteraciones en la anatomía de sus cerebros, particularmente a nivel de las espinas dendríticas que podrían estar asociadas a la DI. Las espinas dendríticas son los principales sitios de sinapsis y las modificaciones en las espinas podrían repercutir en el funcionamiento de los circuitos neuronales involucrados en los procesos cognitivos afectando el desempeño intelectual.

CAPÍTULO V

Método

Justificación

Actualmente no se conocen los mecanismos involucrados en las alteraciones del desempeño cognitivo, ni indicadores biológicos que permitan conocer el grado de DI presente en el SD. En personas con SD se han encontrado alteraciones en la citoarquitectura cerebral, especialmente en la formación de espinas dendríticas que repercuten en el proceso de sinaptogénesis, sugiriendo que estas alteraciones citoarquitectónicas podrían tener relación con las alteraciones cognitivas.

La TSP-1 juega un papel importante en el desarrollo de la formación de espinas dendríticas funcionales y esto a su vez se manifiesta en actividad sináptica adecuada. Las personas normotípicas muestran niveles elevados de TSP-1 en el cerebro, mientras que las personas con trisomía 21 tienen niveles drásticamente disminuidos de TSP-1 a nivel cerebral. Al ser el encéfalo una fuente significativa de TSP-1 los cambios en los niveles de TSP-1 en este órgano pueden ser reflejados en los niveles de TSP-1 en sangre y por lo tanto los niveles de TSP-1 sanguíneos pueden estar correlacionados con el grado de preservación del funcionamiento cognitivo. Sin embargo, la relación entre los niveles de TSP-1 y el funcionamiento cognitivo no se ha establecido. Por lo tanto, este trabajo ayudará a proporcionar mayor conocimiento acerca de los mecanismos psicobiológicos que subyacen a las alteraciones cognitivas en el SD (como indicadores de desempeño cognitivo). Específicamente, podrá explorar si la TSP-1 mantiene una relación con el funcionamiento cognitivo en el SD.

Este proyecto puede generar información sobre el desarrollo de marcadores biológicos que determinen el grado de pérdida o preservación de habilidades intelectuales en personas con SD. Adicionalmente, el presente trabajo proporcionará información acerca del estado de algunos procesos cognitivos evaluados y su relación con otras variables como la edad cronológica, así como de los niveles de TSP-1 en sangre de las personas evaluadas.

Preguntas de investigación

- 1.- ¿Cuáles serán los niveles de TSP-1 sanguínea en una muestra de individuos con SD?
- 2.- ¿Cómo será el desempeño cognitivo en atención, memoria y funcionamiento ejecutivo en una muestra de individuos con SD?
- 3.- ¿Los niveles de TSP-1 sanguínea se asociarán con los procesos cognitivos de atención, memoria y funcionamiento ejecutivo en una muestra de individuos con SD?

Hipótesis

H1. Los niveles de TSP-1 sanguínea se encontrarán alterados en una muestra de individuos con SD.

Ho. Los niveles de TSP-1 sanguínea no estarán alterados.

H2. Las personas con SD tendrán un bajo desempeño cognitivo en atención, memoria y funcionamiento ejecutivo.

Ho. Las personas con SD no tendrán un bajo desempeño cognitivo en atención, memoria y funcionamiento ejecutivo.

H3. Los niveles de TSP-1 sanguínea de personas con SD se correlacionarán con su desempeño cognitivo en atención, memoria y funcionamiento ejecutivo.

Ho. Los niveles de TSP-1 sanguínea de personas con SD no se correlacionarán con su desempeño cognitivo en atención, memoria y funcionamiento ejecutivo.

Objetivo

Objetivo general

Conocer si existe una relación entre los niveles de TSP-1 en sangre y el desempeño cognitivo en atención, memoria y funcionamiento ejecutivo en personas con SD.

Objetivos específicos

- 1) Conocer los niveles de TSP-1 sanguíneos en una muestra de individuos con SD.
- 2) Evaluar el desempeño en los procesos de atención, memoria y funcionamiento ejecutivo en una muestra de individuos con SD.
- 3) Establecer si existe una correlación entre los niveles de TSP-1 sanguínea de personas con SD y su desempeño cognitivo en atención, memoria y funcionamiento ejecutivo.

Diseño experimental

Se realizó una investigación de tipo exploratoria, con un diseño transversal. Asimismo, se trata de un estudio retrospectivo, en el cual se analizaron previas evaluaciones neuropsicológicas hechas a un grupo de personas con SD junto con las muestras de sangre previamente tomadas.

Variables

Variables dependientes

1= Niveles de TSP-1 sanguíneos. Cantidad de ng/ml de TSP-1 en una muestra sanguínea.

2= Desempeño cognitivo. Resolución de las tareas cognitivas presentadas.

Definición operacional

Niveles de TSP-1 en suero: se define como la cantidad de TSP-1 en suero expresada en ng/ml medida a través de una prueba de inmunoensayo llamada ELISA.

Desempeño cognitivo: se define como la cantidad de reactivos de la batería neuropsicológica NEUROPSI Atención y Memoria que se respondieron de forma adecuada según los criterios de evaluación de la misma, así como el análisis cualitativo de las estrategias de respuesta de las personas evaluadas.

Muestra

Los datos se obtuvieron de una muestra de 22 personas diagnosticadas con SD, 13 hombres y 9 mujeres de 7-28 años de edad ($\bar{X}=14.6\pm 6.5$ años). Los cuidadores primarios de los participantes recibieron un consentimiento informado en el que se explicó el procedimiento, la duración del estudio y se les indicó que en el momento en el que lo desearan podían retirar su participación del proyecto.

Instrumentos


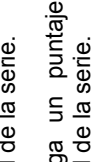

Batería NEUROPSI Atención y Memoria

La evaluación del funcionamiento cognitivo se llevó a cabo con la batería neuropsicológica NEUROPSI Atención y Memoria (Ardila et al., 2003), la cual se encuentra adaptada y validada para población mexicana y se ha empleado en diversas investigaciones con pacientes psiquiátricos, neurológicos y con problemas médicos (Ardila et al., 2003).

Esta batería permite evaluar los siguientes procesos cognitivos: orientación, nivel de conciencia, atención selectiva y sostenida, control atencional, memoria sensorial, memoria de corto y largo plazo, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y motor; estas funciones involucran aspectos visuoespaciales, visomotores verbales y no verbales (Tabla 3) (Ardila et al., 2003), por lo que ésta batería cuenta con subpruebas análogas a la batería “Arizona Cognitive Test Battery for Down síndrome”, que es específica para personas con SD.

El lugar de las evaluaciones fue en las instalaciones de la Facultad de Psicología, UNAM y tuvo una duración aproximada de una hora. Las evaluaciones fueron revisadas y calificadas de acuerdo al manual de la batería neuropsicológica considerando una escolaridad de 6-7 años en todos los participantes, debido a que se encontraban institucionalizados en escuelas de enseñanza especial. Algunos participantes no realizaron todas las subpruebas de la batería de manera adecuada debido a incomprensión de instrucciones o incapacidad para resolverlas, por lo que sólo se incluyeron las puntuaciones de las subpruebas en las que los participantes se desempeñaron de forma exitosa. Se descartaron seis personas del estudio porque no completaron ninguna de las tareas de la batería neuropsicológica, no comprendieron las instrucciones o estuvieron indispuestos durante la evaluación.

Tabla 3. Procesos cognitivos y subpruebas de la batería NEUROPSI Atención y Memoria.

Subprueba	Aplicación	Calificación	Ejemplo
Orientación			
Tiempo, espacio y persona	Se solicita al participante que mencione el día, mes, años, hora en ese momento, calle y colonia donde vive y su edad.	Se otorga un punto por cada respuesta correcta de lo contrario se pone cero.	
Atención y concentración			
Retención de dígitos en progresión	Se lee una serie de números al participante y al finalizar tiene que repetirlos en el mismo orden.	Se otorga un puntaje que depende de la dificultad de la serie.	
Cubos en progresión	Se señalan una serie de cubos, posteriormente el participante debe señalarlos en el mismo orden.	Se otorga un puntaje que depende de la dificultad de la serie.	
Detección visual	Se muestra una figura modelo y se le brinda una hoja al participante en donde se encuentran varias figuras distintas e iguales al modelo. La tarea consiste en tachar todas las figuras semejantes al modelo.	Se otorga un punto por cada figura igual a la del modelo tachada.	
Detección de dígitos	Se lee una lista de números y se solicita al participante que cada que escuche seguidos dos números específicos de un golpe en la mesa.	Se otorga un punto cada vez que se detectó la serie de forma oportuna.	
Series sucesivas	Se pide al participante que cuente de tres en tres empezando por el número uno.	Se otorga un punto por cada suma correcta.	
Memoria (codificación y evocación)			
Curva de aprendizaje	Codificación. Se lee una lista de palabras y al finalizar el participante debe de mencionar las que recuerde. Evocación. Después de 20 minutos se solicita el recuerdo libre, con claves y de reconocimiento.	Se otorga un punto por cada respuesta correcta.	
Pares asociados	Codificación. Se lee una lista de pares de palabras, posteriormente el evaluador lee la primera palabra y el participante tiene que decir la palabra asociada. Evocación. Después de 20 minutos, el evaluador lee la primera palabra de la lista y el participante debe recordar la palabra asociada.	Se otorga un punto por cada par evocado de forma correcta.	
Memoria lógica	Codificación. Se leen dos historias y se solicita al participante que mencione todo lo que recuerde de ellas. Evocación. Después de 20 minutos se pide al participante que mencione todo lo que recuerda de las historias previamente presentadas.	Se otorga un punto por cada unidad y/o tema recordado de acuerdo con el protocolo de aplicación.	

	<p>Codificación. Se brinda una hoja blanca y se muestra un patrón geométrico estandarizado, el participante debe copiar dicho patrón. Evocación. Después de 20 minutos se solicita al participante que dibuje la figura que copió anteriormente.</p>	<p>Se otorga un punto por cada elemento de la figura realizado de forma correcta, 0.5 cuando no está correcto pero se encuentra presente y cero cuando se omitió.</p>
<p>Caras</p>	<p>Cada actividad se califica de forma específica de acuerdo con el manual.</p>	<p>Cada actividad se califica de forma específica de acuerdo con el manual.</p>
	<p>Por cada grupo formado de forma correcta en cada lámina mostrada, se otorga un punto.</p>	<p>Por cada animal correcto se otorga un punto.</p>
<p>Funcionamiento ejecutivo</p>	<p>Se mostraron láminas con distintas imágenes, las cuales tenían que agruparse. El objetivo era formar el mayor número de grupos con las imágenes.</p>	<p>Por cada palabra correcta se otorga un punto.</p>
<p>Formación de categorías</p>	<p>Se solicita al participante que evoque el mayor número de animales que recuerde en un tiempo establecido.</p>	<p>Se otorga un punto por cada patrón realizado de acuerdo a las instrucciones y se puntúa con cero los patrones incorrectos.</p>
<p>Fluidez verbal semántica</p>	<p>Se solicita al participante que evoque el mayor número de palabras que recuerde que inician con "p" en un tiempo establecido.</p>	<p>Se otorga un punto por cada patrón realizado de acuerdo a las instrucciones y se puntúa con cero los patrones incorrectos.</p>
<p>Fluidez verbal fonológica</p>	<p>En una hoja blanca con cuadros que contienen cinco puntos dentro, se solicita unir con cuatro líneas algunos de los puntos formando patrones distintos en cada uno de los cuadros.</p>	<p>Cada actividad se califica de forma específica de acuerdo con el manual.</p>
<p>Función motora</p>	<p>Se solicita al participante que realice una serie de actividades.</p>	<p>Cada actividad se califica de forma específica de acuerdo con el manual.</p>
<p>Retención de dígitos en regresión</p>	<p>Se lee una serie de números (un dígito por segundo) y el participante tiene que repetirla en orden inverso</p>	<p>Se otorga el puntaje de acuerdo al número de dígitos repetidos correctamente de forma inversa.</p>
<p>Cubos en regresión</p>	<p>Se señalan una serie de cubos, el participante debe señalar los cubos de forma inversa.</p>	<p>Se otorga un puntaje establecido por cada serie señalada correctamente.</p>

Medición de los niveles de Trombospondina-1 (TSP-1) sanguínea

Al ser el cerebro una fuente significativa de TSP-1, cambios en la concentración de esta proteína en este órgano pueden ser reflejados en los niveles de TSP-1 en sangre. Por lo que se obtuvieron muestras de sangre de las personas con SD con previo consentimiento, como parte del protocolo de investigación PROINNOVA-CONACYT (196483). Las muestras se extrajeron por personal especializado de laboratorios OLARTE y fueron procesadas para la obtención de suero. Los niveles de TSP-1 fueron obtenidos a través de un inmunoensayo de ELISA (R&D System), los valores se determinaron de acuerdo a una curva estándar de TSP-1 y la concentración de TSP-1 fue expresada en ng/ml (García et al. 2010). El inmunoensayo de ELISA es un método de análisis que permite conocer la cantidad de esta proteína presente en el suero sanguíneo de los participantes, para esta medición se empleó un anticuerpo monoclonal específico para TSP-1 el cuál cubrió la superficie de un microplato, posteriormente las muestras de suero fueron agregadas dentro de los pozos del microplato para generar una unión con el anticuerpo presente, un segundo anticuerpo de TSP-1 fue utilizado para generar un complejo proteínico en forma de “sándwich”, finalmente el complejo proteínico fue revelado con una reacción enzimática que produjo una coloración que se midió a través de un lector de microplacas (BioRad) (Figura 4).



Figura 4. Procedimiento para inmunoensayo de ELISA. Los números indican los pasos que se requieren para que los antígenos (Ag), que se encuentran en la base los pocillos (1) puedan pegarse a los

anticuerpos (AC) que se encuentran en la muestra (2), posteriormente son detectados (3) y cuantificados (4).

Análisis estadísticos

La información obtenida durante la evaluación de los procesos cognitivos y la medición de TSP-1 sanguínea fue almacenada en una base de datos en el programa estadístico *Statistical Package for Social Sciences Version 18* (SPSS-18) para su análisis posterior. El nivel de significancia considerado para el análisis fue de $\alpha=0.05$.

1.-Se realizó un análisis descriptivo de los niveles de TSP-1 en sangre y los procesos cognitivos evaluados.

2.-Se hizo un análisis de correlación de Spearman entre las variables niveles de TSP-1 sanguínea y el desempeño cognitivo obtenido en cada subprueba de la batería NEUROPSI Atención y Memoria.

3.-Se elaboró un análisis de U de Mann-Whitney para observar si existían diferencias entre las variables sexo y niveles de TSP-1 en suero y/o los procesos cognitivos evaluados.

4.-Por último se llevó a cabo un análisis de correlación de Spearman entre la variable EC (edad cronológica) y el desempeño en cada subprueba de la batería NEUROPSI Atención y Memoria y los niveles de TSP-1 en sangre.

CAPÍTULO VI

Resultados

Procesos cognitivos de personas con síndrome de Down

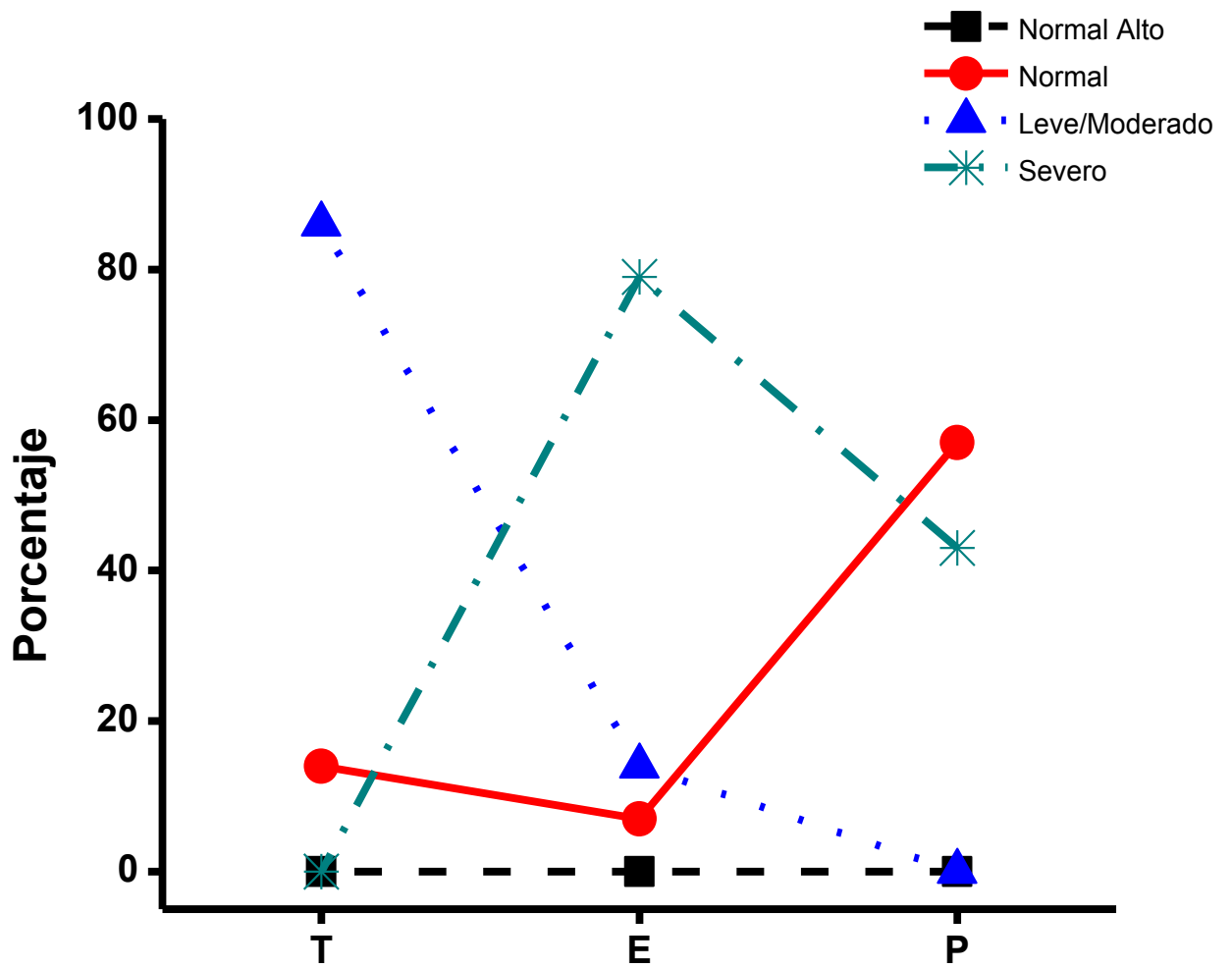
Para el análisis de los procesos cognitivos de interés se utilizó el perfil de desempeño de la batería, ya que proporciona información general de la ejecución de los participantes a diferencia de las puntuaciones normalizadas que brindan información acerca de la posición obtenida por un participante respecto a los otros. El perfil de desempeño se clasifica en: normal alto, normal, con daño leve a moderado y con daño severo.

Para la evaluación cualitativa del desempeño de los participantes, se consideraron los criterios que propone la batería aplicada: *omisiones*, elementos que fueron presentados o manipulados de acuerdo con las instrucciones de cada subprueba pero que no generaron ninguna respuesta; *intrusiones*, se refieren a la presentación o manipulación de un estímulo que no fue solicitado; *perseveraciones*, se entienden como la repetición de una respuesta, *efecto de primacia*, cuando se brindó un conjunto de información y se recordó primero la información presentada inicialmente en contraste con la información presentada en medio o al final, *efecto de resencia* cuando se presentó un conjunto de información y se recordó primero la que es mostrada al final en comparación con la información inicial; *errores*, respuestas inválidas presentadas como correctas; *adiciones*, se refieren a que en la copia de patrones geométricos se añadió un elemento que no correspondía con el modelo a copiar y *falsos positivos*, respuestas que el participante dio como afirmativas pero que no lo eran.

Es importante señalar que no todos los participantes de este estudio resolvieron en su totalidad las subpruebas de manera adecuada debido a dificultades metodológicas, falta de cooperación

por parte del evaluado o incapacidad para realizar la tarea, por lo que sólo se consideraron los datos pertinentes para el análisis de cada una.

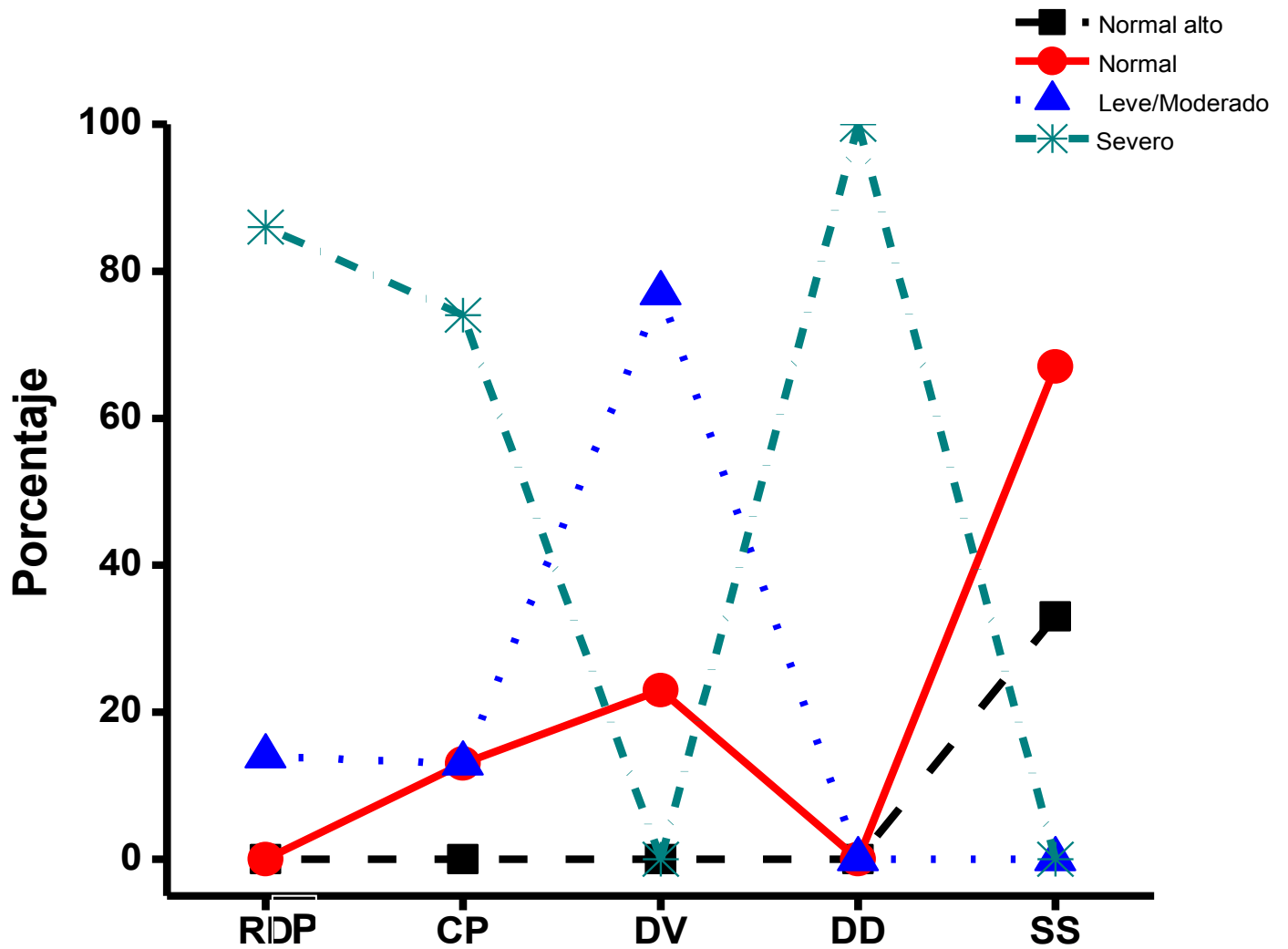
Orientación. En este rubro los participantes del estudio estuvieron mejor orientados en persona 57%, que en tiempo 14% y espacio 7% (Gráfica 1).



Gráfica 1. Perfiles de ejecución de las subpruebas de orientación. Subpruebas de T: tiempo, E: espacio y P: persona.

Atención y concentración. La atención selectiva de tipo visual se evaluó a través de la subprueba de *detección visual*, en donde se observó que el 23% de los participantes ejecutó la tarea de forma normal, en el análisis cualitativo se observó que el 82% tuvo omisiones ($\bar{x}=15$) y 91% mostró intrusiones ($\bar{x}=9$). En *cubos en progresión* el 75% tuvo un desempeño con daño severo. Mientras que la atención selectiva de tipo auditiva fue valorada con la subprueba de *detección de dígitos* en donde el 100% tuvo un desempeño mostrando daño severo, mientras que en análisis cualitativo se observó que el 100% de los participantes presentó omisiones y 20% intrusiones. Lo que indica que los participantes tienen una mejor ejecución en tareas de atención selectiva de tipo visual que auditiva llegando a desempeñarse de forma normal en estas, es decir, se distraen menos con estímulos irrelevantes de tipo visual a pesar de que muestran un gran porcentaje de omisiones e intrusiones.

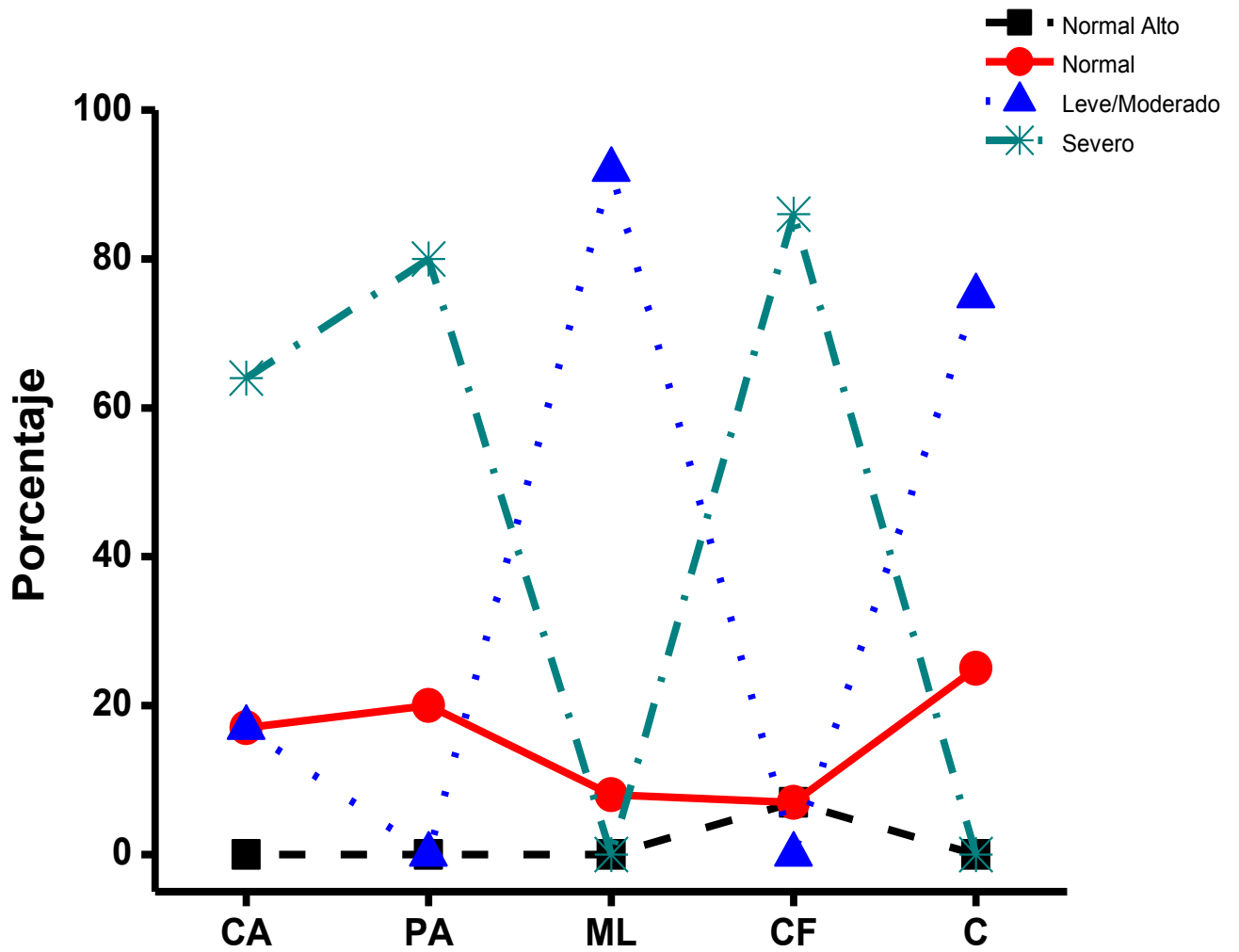
La atención sostenida de tipo verbal corresponde a la subpruebas de *retención de dígitos en progresión* en la que el 86% se desempeñó con daño severo y 14% con daño leve-moderado, en *series sucesivas* el 67% obtuvo una puntuación normal, sin embargo, sólo tres participantes de la muestra lograron completar dicha evaluación. Por lo que la tarea de *retención de dígitos en progresión* muestra mayor respuesta por parte de los participantes, es decir, un mayor número de participantes resolvieron la tarea pero no tuvieron un mejor desempeño (Gráfica 2).



Gráfica 2. Perfiles de ejecución de las subpruebas de atención. Subpruebas de RDP: retención de dígitos en progresión, CP: cubos en progresión, DV: detección visual, DD: detección de dígitos y SS: series sucesivas.

Memoria. En los procesos de codificación de la información verbal podemos observar que el 67% tuvo un desempeño con daño severo en la subprueba *curva de aprendizaje* y 17% normal, respecto al análisis cualitativo el 80% presentó omisiones ($\bar{x}=4$), 60% perseveraciones ($\bar{x}=2$), el 100% de los participantes mostró efecto de primacía, 80% tuvo efecto de resencia y el 80% generó organizaciones semánticas; estos datos sugieren que los participantes no están aprendiendo la información verbal presentada, que recuerdan mejor las primeras palabras de la lista presentada que aquellas que se encuentran en medio o al final y que forman grupos semánticos que posiblemente les ayuden en la ejecución de la tarea. En la subprueba de *pares asociados* el 80% tiene un desempeño con daño severo y 20% normotípico, el 100% de los participantes tuvieron intrusiones y errores, estos datos confirman que la información no fue aprendida de forma adecuada. En la *memoria lógica* se observa que el 92% obtuvo un desempeño con daño leve-moderado y 8% normal. Estos resultados sugieren que la información de tipo auditivo-verbal no fue aprendida por los participantes del estudio, adicionalmente se observó una mejor ejecución en la codificación de información lógica que en la que no guarda ninguna relación entre sí.

En la codificación de información visuoespacial como en la *copia de la figura* el 14% se desempeña de manera normal mientras que el 86% muestra un desempeño con daño severo, en el análisis cualitativo se observó que todos los participantes tuvieron omisión de elementos de la figura ($\bar{x}=3$) y 80% presentó intrusiones ($\bar{x}=2$) y adiciones ($\bar{x}=2$). En la *codificación de rostros* se observa que el 75% tiene un desempeño con daño leve-moderado y el resto normal, los datos cualitativos indican que el 86% tuvo falsos positivos ($\bar{x}=2$). Por lo que la codificación de rostros fue mejor codificada que la de complejos geométricos, aunque muestran un alto porcentaje de falsos positivos (Gráfica 3).

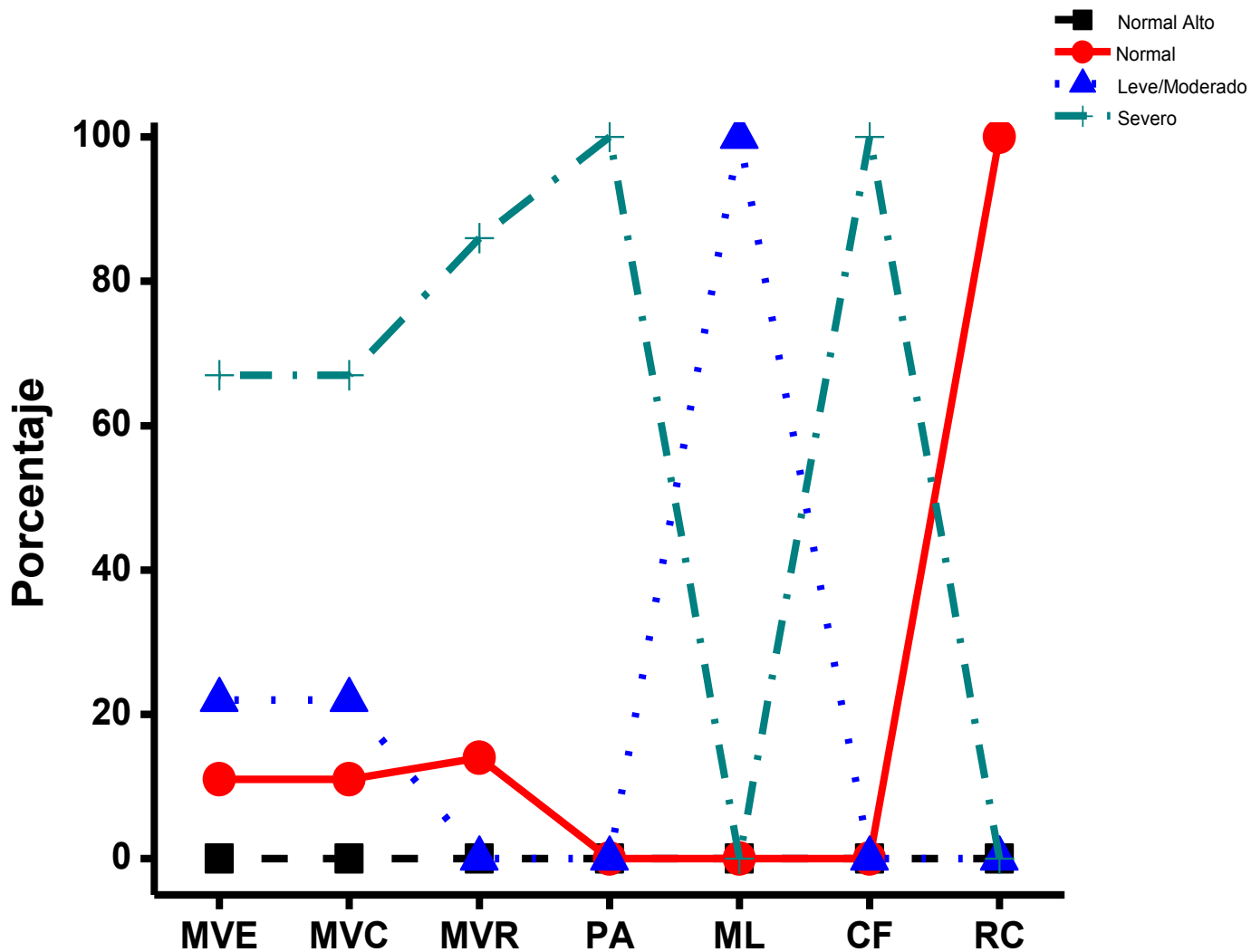


Gráfica 3. Perfiles de ejecución de las subpruebas de la memoria de consolidación.

Subpruebas de CA: curva de aprendizaje, PA: pares asociados, ML: memorial lógica, CF: copia de la figura y C: caras.

En los procesos de evocación verbal como en la *memoria verbal espontánea* el 67% mostró un desempeño con daño severo, el análisis cualitativo mostró que el 70% presentó intrusiones ($\bar{X}=3$). En la *memoria verbal por claves* el 67% mostró un desempeño característico de daño severo, respecto al rubro cualitativo el 100% tuvo intrusiones ($\bar{X}=5$) y 17% perseveraciones. En la *memoria verbal de reconocimiento* el 86% mostró un desempeño con daño severo, en el análisis cualitativo todos los participantes presentaron falsos positivos ($\bar{X}=10$). No se observó mejora cuando se brindó apoyo (claves y reconocimiento), lo que pudiera estar relacionado con el nivel bajo de codificación de la información. Para la evocación de la *memoria lógica* se observa que el 100% obtuvo un desempeño con daño leve-moderado, lo que indica un mejor desempeño. Por lo tanto la información verbal que guarda relación lógica es mejor evocada por los participantes, lo que puede deberse a la mejor codificación de esta información.

Referente a la evocación de estímulos visuoespaciales el 100% tuvo un desempeño con daño severo, sin embargo, en el reconocimiento de rostros todos los participantes obtienen puntuaciones en el rango de lo normal. Estos resultados sugieren que la información verbal lógica y la información de rostros es mejor recordada (Gráfica 4).



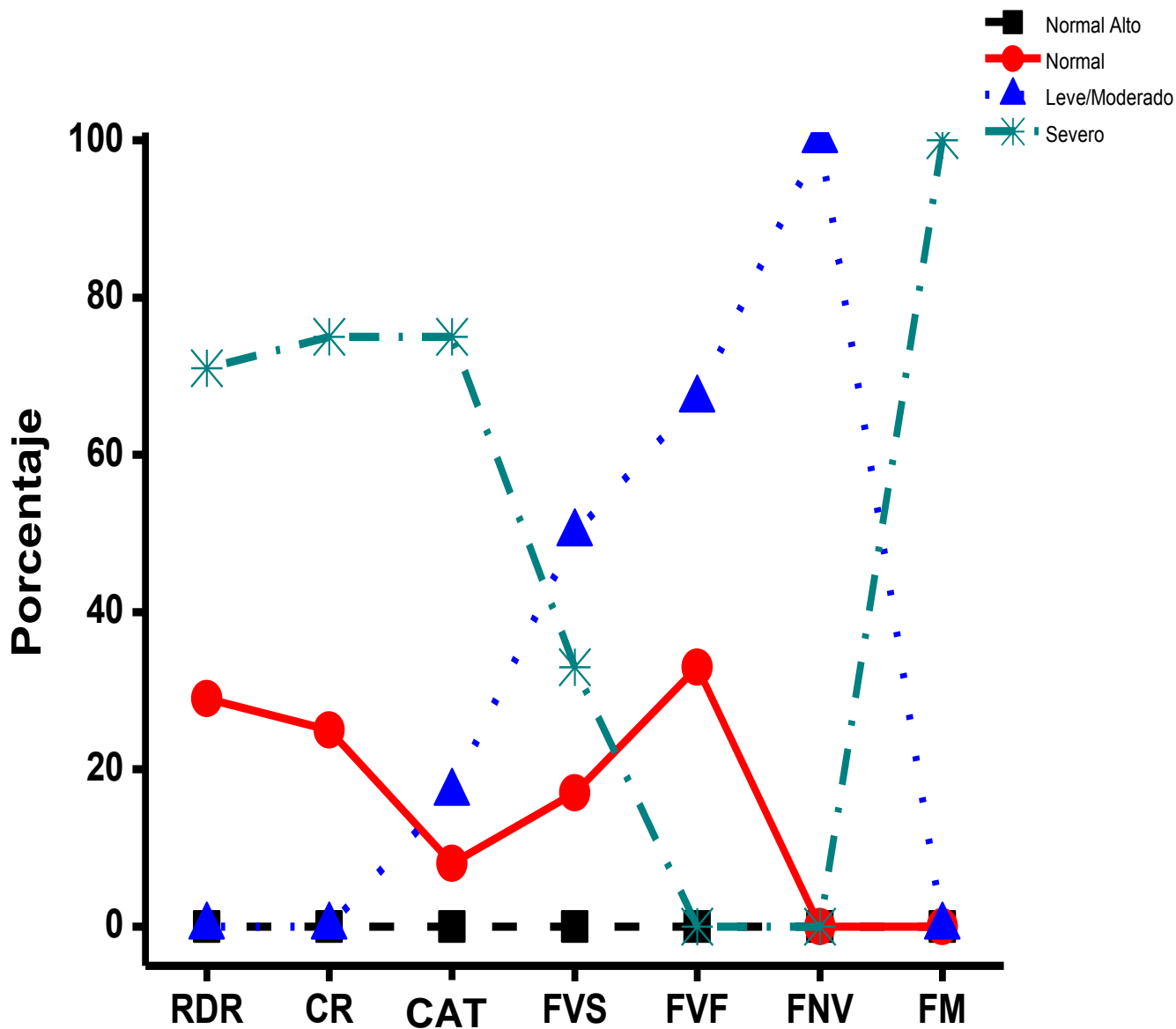
Gráfica 4. Perfiles de ejecución de la memoria de evocación. Subpruebas de MVE: memoria verbal espontánea, MVC: memoria verbal por claves, MVR: memoria verbal de reconocimiento, PA: pares asociados, ML: memoria lógica, CF: copia de la figura y RC: reconocimiento de caras.

Funcionamiento ejecutivo. Entre los procesos pertenecientes a las funciones ejecutivas están la memoria de trabajo medida con la subprueba de *retención de dígitos en regresión* en la que se observó que el 71% obtuvo un desempeño con daño severo y 29% normal, mientras que en *cubos en regresión* el 75% tiene una ejecución con daño severo y 25% normal. Lo que indica que un mayor número de participantes se desempeñaron en la modalidad verbal, no obstante en *cubos en regresión* lograron manipular más porciones de información, sugiriendo que los participantes son capaces de manipular más porciones de información verbal.

Para la evaluación de la recuperación de información verbal, flexibilidad cognitiva y abstracción se implementaron las subpruebas de *categorías* donde el 75% tuvo una ejecución con daño severo, *fluidez verbal semántica* en la cual el 50% puntuó como daño leve-moderado y 20% mostró intrusiones ($\bar{X}=1$), *fluidez verbal fonológica* en la que el 67% puntuó con daño leve-moderado y no se observaron intrusiones ni perseveraciones y finalmente en la subprueba de *fluidez no verbal* donde el 100% logró un desempeño con daño leve-moderado y tuvo intrusiones ($\bar{X}=2$) y perseveraciones ($\bar{X}=6$). De acuerdo con estos datos más participantes realizaron la subprueba de *formación de categorías*, sin embargo, ejecutaron mejor en *fluidez no verbal*. Lo que sugiere que responden mejor a tareas no verbales.

Función motora. Todos los participantes tuvieron puntuaciones características de daño severo (Gráfica 5).

Los resultados del perfil de desempeño obtenido en cada una de las subpruebas de la batería por los participantes se resumen en la Tabla 4 (Anexo), se especifica el porcentaje de participantes que se desempeñaron de acuerdo a cada perfil y entre paréntesis el número de participantes correspondientes.



Gráfica 5. Perfiles de ejecución de las subpruebas de funcionamiento ejecutivo. Subpruebas de RDR: retención de dígitos en regresión, CR: cubos en regresión, CAT: formación de categorías, FVS: fluidez verbal semántica, FVF: fluidez verbal fonológica, FNV: fluidez no verbal y FM: función motora.

Se llevó a cabo un análisis de U de Mann-Whitney con el fin de observar si existían diferencias entre hombres y mujeres en el desempeño de las tareas cognitivas aplicadas, y no se encontraron diferencias. Niveles de TSP-1 en suero de personas con síndrome de Down

Niveles de TSP-1 en suero de personas con síndrome de Down

Los niveles de TSP-1 en el suero sanguíneo mostraron un rango de 466-1166 ng/ml y un promedio de 820 ± 180 ng/ml. Las personas con SD tienen altos niveles de TSP-1 en suero, comparados con los niveles observados en otros estudios en personas normotípicas, los cuáles oscilan entre 40 y 250 ng/ml (Mosher, 1990; Ide et al., 2008; Yamashita et al., 1998; Smadja et al., 2014; Wang et al., 2015).

Con el fin de conocer si los niveles de TSP-1 sanguínea estaban asociados con la EC, es decir, si existía un cambio en los niveles de esta proteína vinculado con el desarrollo se llevó a cabo un análisis estadístico de correlación de Spearman. Adicionalmente, se realizó un análisis estadístico de U de Mann-Whitney entre los niveles de TSP-1 y el sexo de los participantes. Los resultados sugieren que no existe una diferencia significativa entre los niveles de TSP-1 en sangre y estas variables.

Relación entre los niveles de TSP-1 y procesos cognitivos

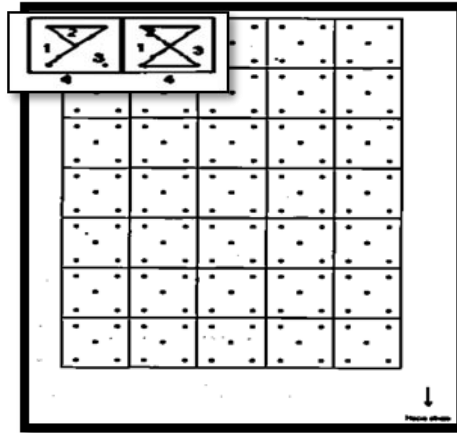
Con el fin de determinar si existe una relación entre los niveles de TSP-1 en sangre y el desempeño en los procesos cognitivos evaluados en cada subprueba, se llevó a cabo un coeficiente de correlación de Spearman entre estas variables. El perfil de desempeño (normal alto, normal, con daño leve a moderado y con daño severo) considera rangos de puntuaciones amplias por lo que sólo proporciona información general del desempeño. Por lo que para este análisis se utilizó como medida del desempeño cognitivo el puntaje bruto en cada subprueba, el

cual brinda información específica del número de reactivos resueltos en cada tarea y permite discriminar de forma detallada la ejecución entre los participantes.

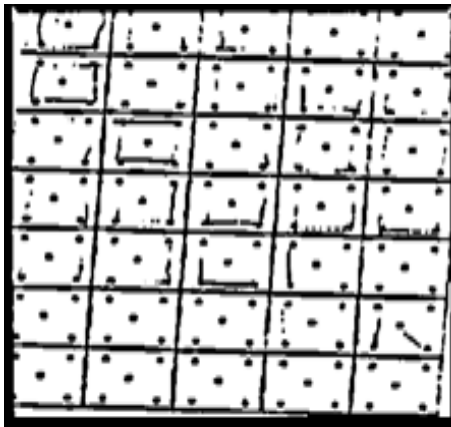
En el análisis de correlación entre los niveles de TSP-1 sanguínea y el puntaje en cada una de las subpruebas de la batería, el número de participantes incluidos difiere ya que como se mencionó anteriormente algunos participantes no resolvieron todas las subpruebas.

El análisis mostró una correlación inversamente proporcional entre los niveles de TSP-1 en suero y el puntaje en la subprueba de *fluidez no verbal* ($r=-0.894$, $p=0.041$). En esta subprueba se observó que los participantes 1 y 2, obtuvieron puntajes entre 1-2 con niveles de TSP-1 de 466 y 696 ng/ml respectivamente, mientras que los participantes 3, 4 y 5 tuvieron un puntaje de cero y sus niveles de TSP-1 fueron de 900, 933 y 1166 ng/ml respectivamente (Figura 5, Gráfica 6). Estos resultados sugieren que bajos niveles de TSP-1 en suero se vinculan con un mejor desempeño en la prueba de *fluidez no verbal*.

A



B



C

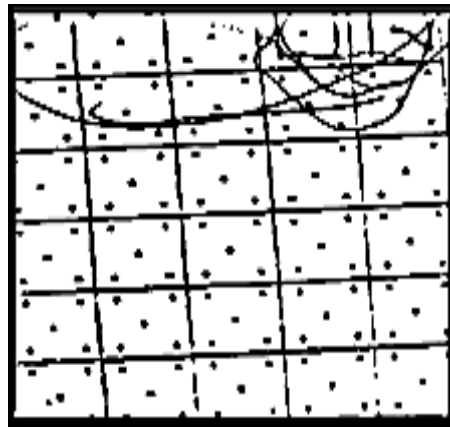
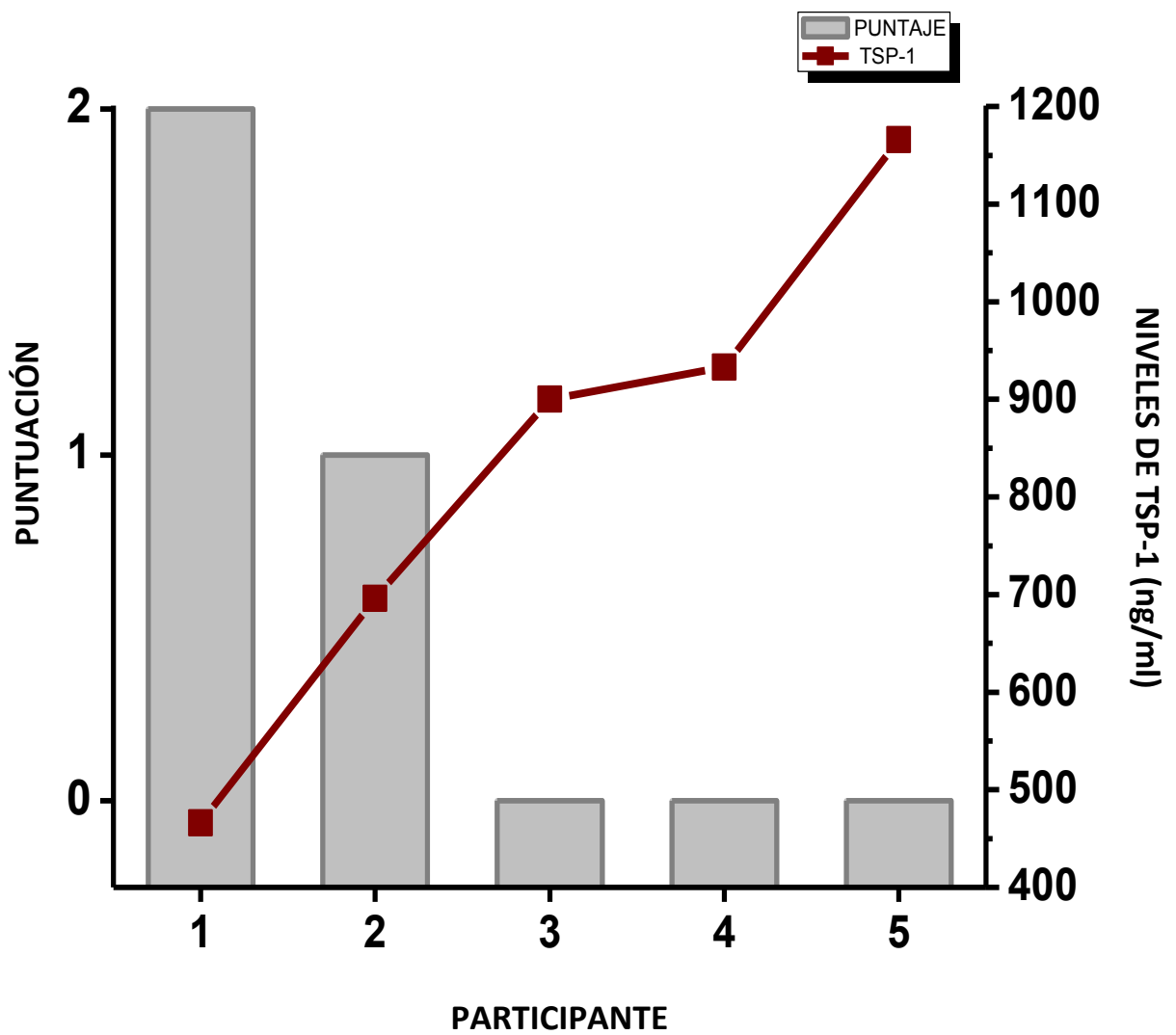
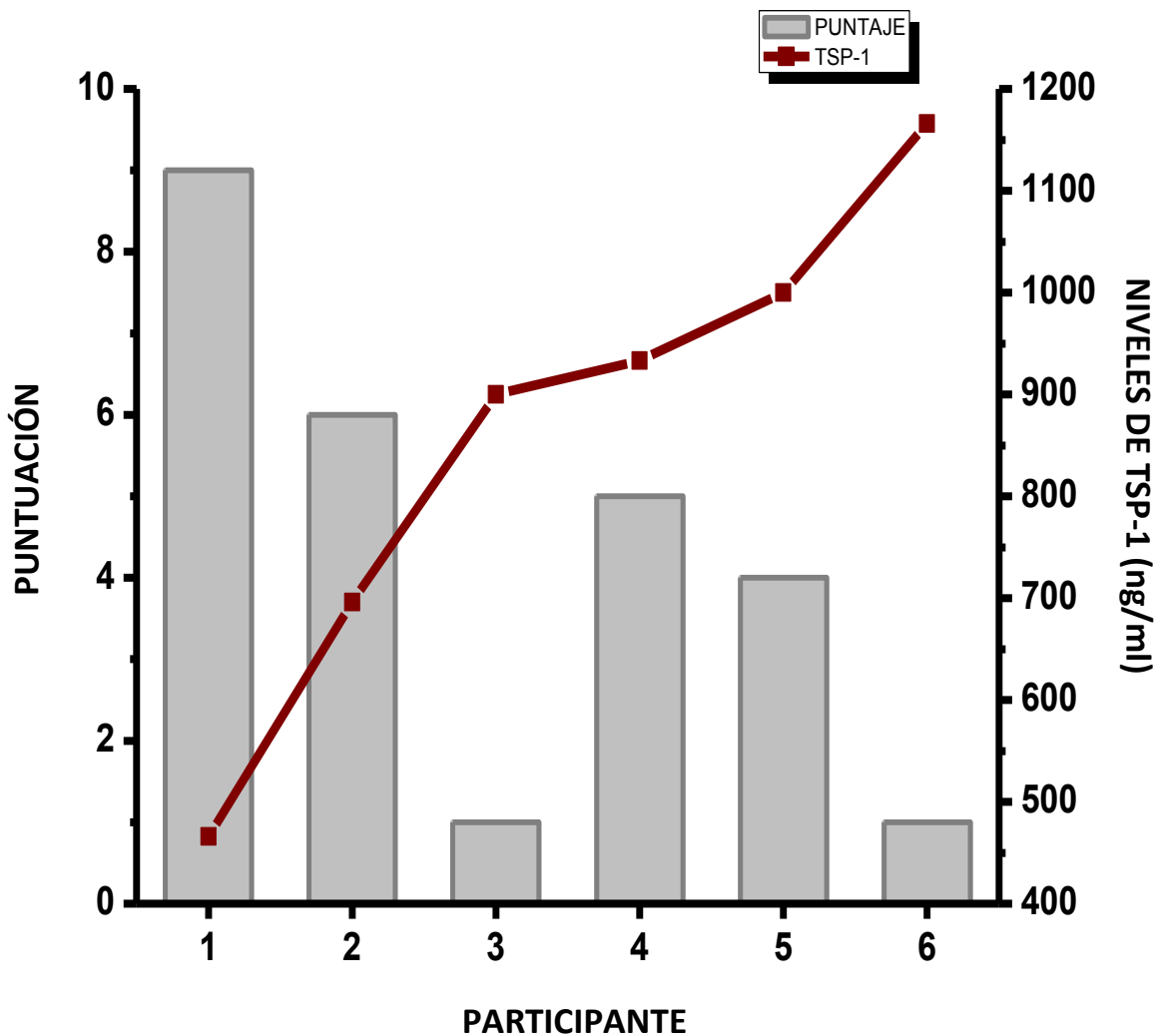


Figura 5. Ejemplos de ejecución de la subprueba de fluidez no verbal. A) plantilla de ejecución. B) ejecución de un participante con buen desempeño en donde se observan varios patrones elaborados correctamente. C) ejecución de un participante con bajo desempeño en donde se observa un trazo irregular.



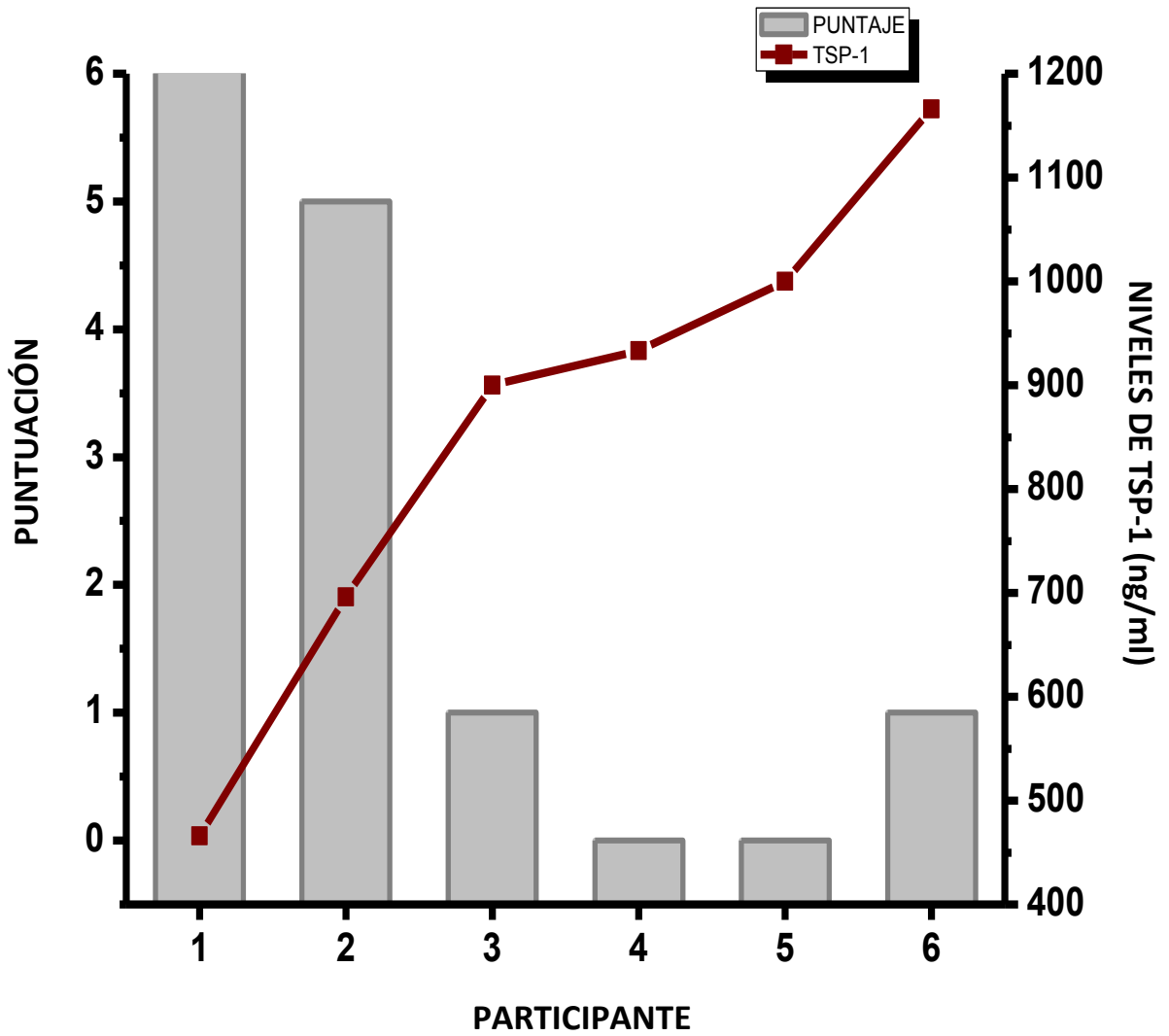
Gráfica 6. Relación de los niveles de TSP-1 con la fluidez no verbal. La gráfica muestra la puntuación de los participantes y los niveles de TSP-1.

Se observó una tendencia de relación entre la subprueba de *fluidez verbal semántica* y los niveles de TSP-1 sanguínea ($r=-0.754$, $p=0.084$, $\alpha=0.1$). De los seis participantes que pudieron realizar esta evaluación, dos tuvieron una puntuación de 1 y el resto de los participantes obtuvieron puntuaciones entre 4 y 9 puntos, las puntuaciones más altas correspondieron a rangos de TSP-1 de 466- 696 ng/ml, mientras que las puntuaciones más bajas tuvieron rangos de 900- 1166 ng/ml. Estos resultados sugieren que mayores puntuaciones en *fluidez verbal semántica* se vinculan con bajos niveles de TSP-1 sanguínea (Gráfica 7).



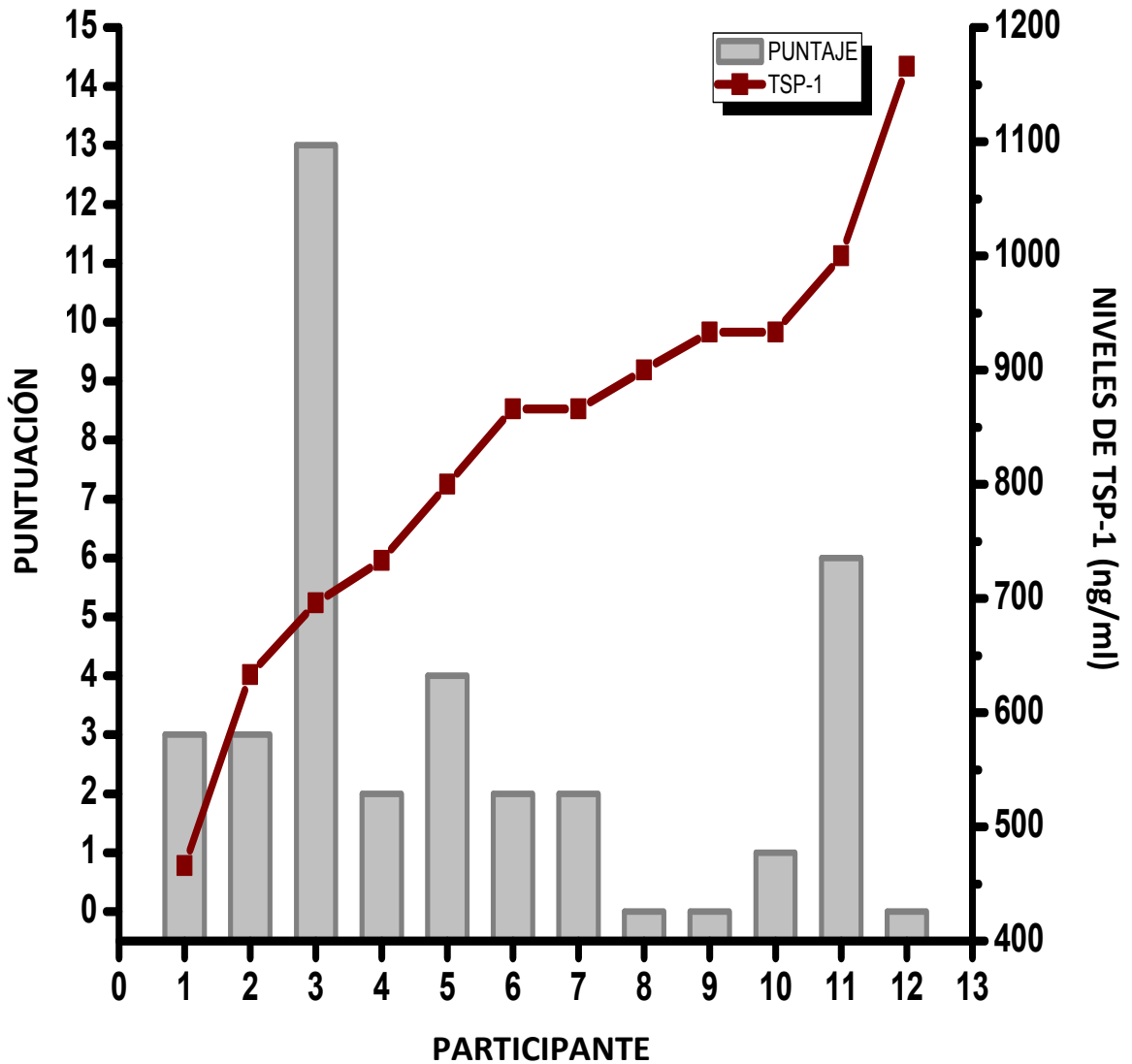
Gráfica 7. Relación de los niveles de TSP-1 con la fluidez verbal semántica. La gráfica muestra el número de aciertos de cada participante y su relación con los niveles de TSP-1 sanguínea, se observa una tendencia de relación negativa, en donde puntuaciones altas se vinculan con niveles bajos de TSP-1, mientras que puntuaciones bajas se asociaron con niveles elevados de TSP-1.

Se encontró una tendencia de relación negativa entre el puntaje en *fluidez verbal fonológica* y los niveles sanguíneos de TSP-1 ($r=-0.736$; $p=0.096$). Se observó que sólo los participantes que tuvieron un rango en los niveles de TSP-1 de 466-696 ng/ml, lograron mejores puntuaciones que oscilaron entre 6-5 puntos, por otro lado los participantes que obtuvieron puntuaciones bajas tuvieron niveles de 900-1166 ng/ml de TSP-1. Nuevamente estos datos están indicando que bajos niveles de TSP-1 en sangre se relacionan con mejores puntuaciones en la *fluidez verbal fonológica* (Gráfica 8).



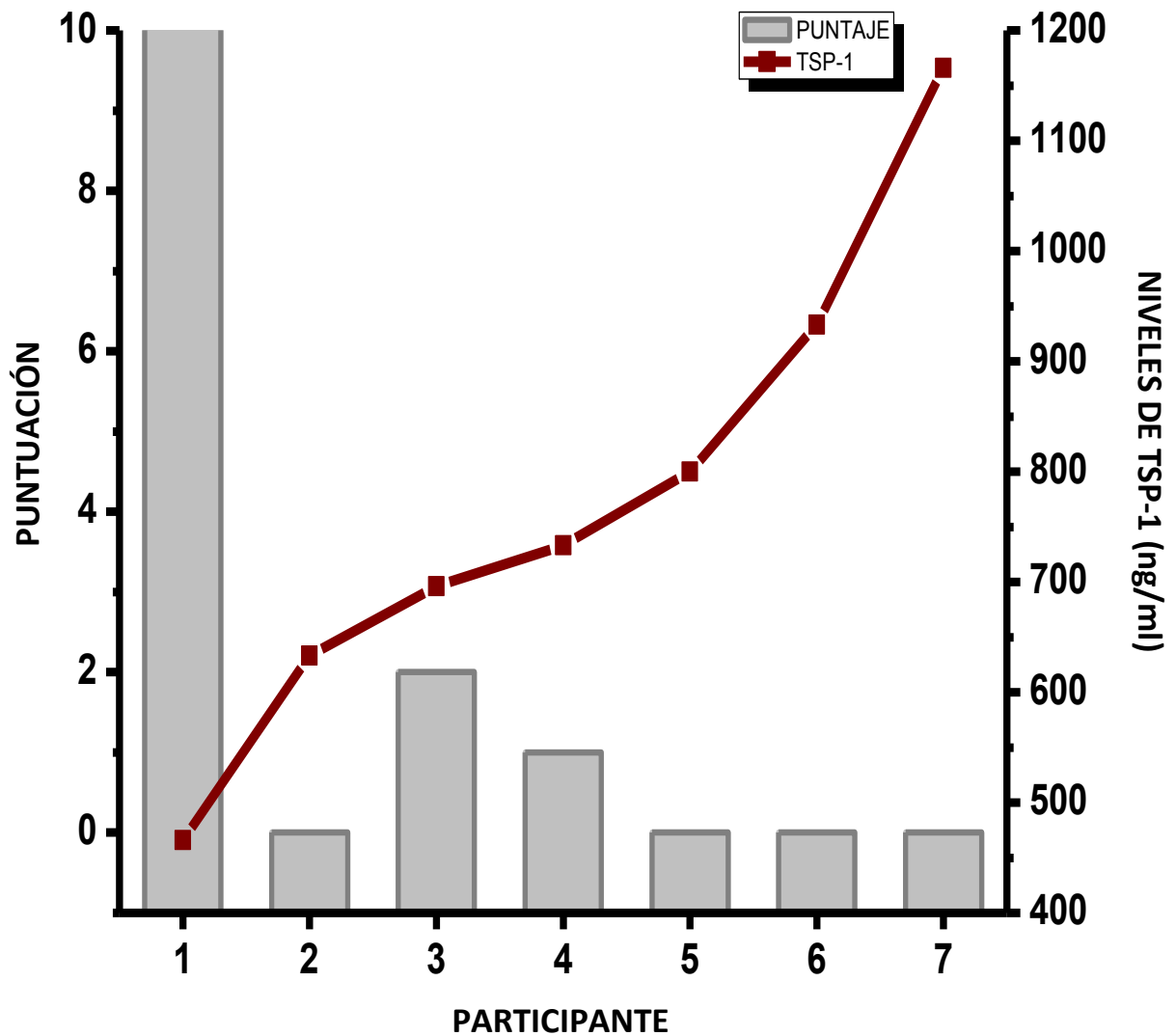
Gráfica 8. Relación de los niveles de TSP-1 con la fluidez verbal fonológica. Niveles bajos de TSP-1 en el suero de las personas se asociaron con puntajes altos, mientras que niveles elevados de TSP-1 se vincularon con puntuaciones bajas.

Se encontró una tendencia de relación negativa entre los niveles de TSP-1 y la subprueba de *formación de categorías* ($r=-0.538$; $p=0.071$). Los participantes con una puntuación de cero tuvieron niveles de TSP-1 de entre 900-1166 ng/ml., mientras que los participantes con puntajes entre 1-2 puntos mostraron un rango de concentración en los niveles de TSP-1 de 750-950 ng/ml. Conforme los participantes tuvieron mayor número de aciertos los niveles de TSP-1 disminuyeron (Gráfica 9). Estos resultados sugieren que mientras mayores sean los niveles de TSP-1 en suero, el desempeño en tareas de categorización disminuye.



Gráfica 9. Relación de los niveles de TSP-1 con la formación de categorías. Se muestran los niveles de TSP-1 de los participantes y la puntuación obtenida en la subprueba, conforme los niveles de TSP-1 incrementan el desempeño en la subprueba disminuye.

Finalmente, se observó una tendencia de relación entre los niveles de TSP-1 y el puntaje obtenido en la subprueba de *memoria verbal de reconocimiento* ($r=-0.670$, $p=0.1$) El participante que logró la mejor puntuación de 10 puntos tuvo una concentración de TSP-1 de 466 ng/ml, mientras que los participantes con las puntuaciones más bajas tuvieron una concentración de 633-1600 ng/ml (Gráfica 10), lo que indica que los niveles disminuidos de TSP-1 se vinculan con mejores puntuaciones en esta subprueba.



Gráfica 10. Relación de los niveles de TSP-1 con la memoria verbal de reconocimiento.

Se observa el puntaje obtenido por los participantes así como su relación con los niveles de TSP-1 en sangre, se observa que las mejores puntuaciones corresponden a niveles de TSP-1 bajos y puntuaciones menores se asociaron con mayores niveles.

Relación entre la EC y el desempeño cognitivo

De forma adicional a los objetivos específicos de este trabajo se calculó un coeficiente de correlación de Spearman para conocer si la EC se vinculaba con el desarrollo de los procesos cognitivos evaluados. Se utilizó la EC y no la edad mental de los participantes, debido a que existen pocos estudios en los que se analice la EC y su relación con la cognición en el SD. La EC asociada a la cognición permitiría conocer el desarrollo de las habilidades cognitivas a lo largo del tiempo. Por lo que el objetivo de este análisis es saber cómo la EC repercute en el desarrollo del desempeño de algunas funciones cognitivas.

Para la EC se consideró un rango entre 7-28 años y como medida de desempeño cognitivo el puntaje bruto obtenido en cada subprueba (Anexo, Tabla 5, Gráficas 13-35).

Se observó una correlación positiva entre la EC de los participantes y el puntaje obtenido en la *copia de la figura* ($r=0.643$; $p=0.013$) (Anexo, Tabla 5). Estos datos sugieren que existe una mejoría constante del desempeño en la CF, en la gráfica de estos resultados se puede observar que dicho desempeño decae a los 28 años de edad (Gráfica 11).

En la copia de la figura compleja (Figura 6 A1), la copia de un participante de doce años tuvo distorsión de todos los elementos de la figura, desorganización, ausencia de perspectiva, se observan intrusiones con perseveraciones, por lo que su copia en general es irreconocible y el puntaje obtenido fue de cero de 36 puntos posibles (Figura 6 A2). Un participante con 18 años de edad mostró una reproducción con tamaño similar al del modelo original, de forma general el patrón es reconocible y tiene mayor número de elementos correctos respecto a la Figura 6 A2, sin embargo, existe omisión, dificultades en el cierre y distorsión de algunos elementos, por lo

que la puntuación que obtuvo fue cinco (Figura 6 A3). Finalmente el participante con 23 años de edad mostró una copia con mayor similitud al modelo original, mayor número de elementos con un mejor trazo, orientación e integración, en su ejecución se observó perseveración y rotación de algunos componentes, por lo anterior obtuvo un puntaje de 15 (Figura 6 A4).

En la *copia de la figura* semicompleja (Figura 6 B1), se observa la ejecución de un participante de siete años de edad que mostró distorsión general y de los elementos de la copia de la figura, desorganización y ausencia de perspectiva, por lo que su desempeño fue bajo (Figura 6 B2). El desempeño de un participante con 12 años de edad mostró una configuración general reconocible, sin embargo, se observó desorganización, falta de cierre y orientación, por lo que obtuvo tres de doce puntos posibles (Figura 6 B3). Por último, el desempeño del participante con 28 años de edad mostró mayor número de elementos bien orientados y con mejor cierre, existió menos distorsión y perseveración, por lo que obtuvo un puntaje de cinco (Figura 6 B4).

En este estudio se observó que de los 7-12 años de edad sólo dos de los participantes obtuvieron puntajes distintos a cero alcanzando un puntaje máximo de cuatro puntos. De los 14-20 años el rendimiento general de los participantes se mantuvo alrededor de los cinco puntos, no obstante se observó que un participante de 20 años obtuvo un puntaje de cero. Mientras que de los 21-28 años de edad se presentó una mejoría en la ejecución de la prueba obteniendo puntuaciones de 9-14.

En los ejemplos de la copia de ambas figuras se puede observar una mejoría en la orientación, organización e integración de los elementos de la figura que está ligada a la EC (Figura 6).

FIGURA COMPLEJA

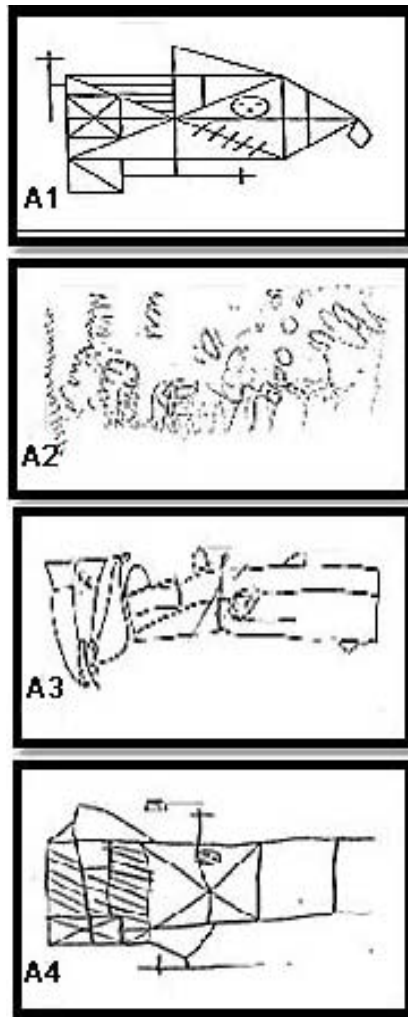


FIGURA SEMICOMPLEJA

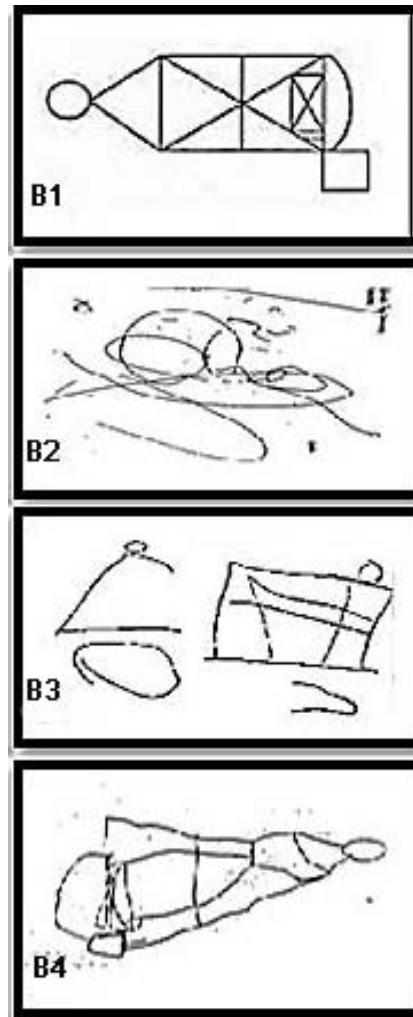
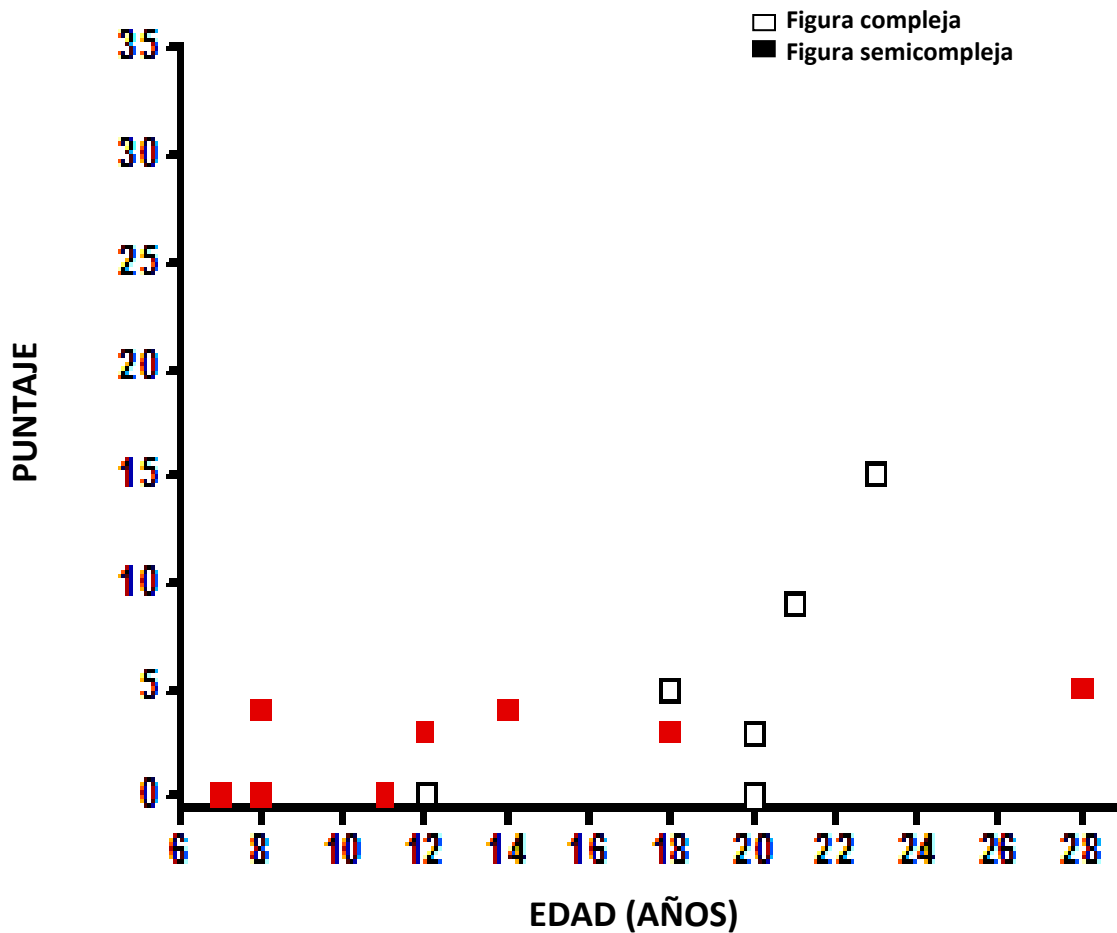
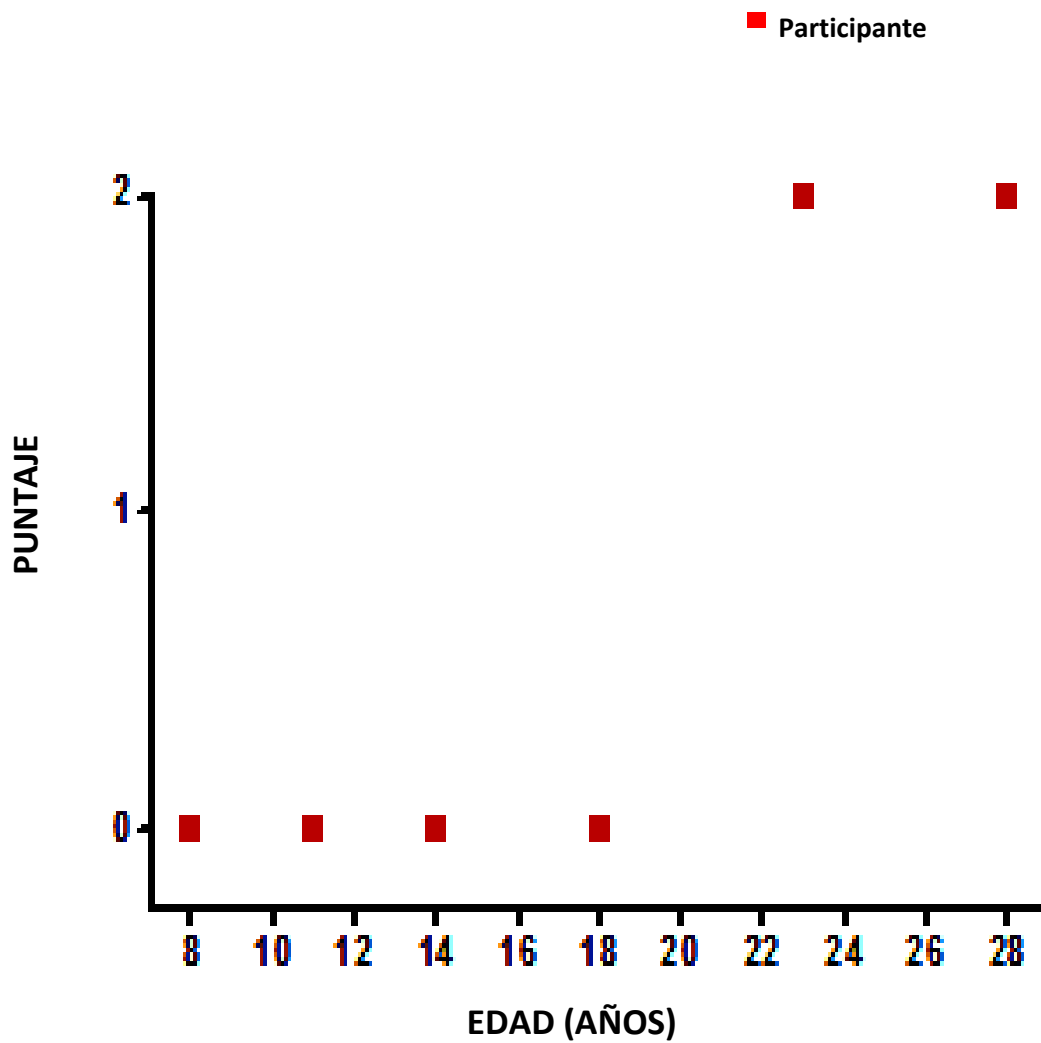


Figura 6. Trazos de la ejecución de la subprueba copia de la figura. Ejemplos de trazos de la copia de la figura de personas con SD de diferentes edades cronológicas. A1-A4 Ejecución de la copia de la figura compleja. A1) Modelo original de la figura compleja, A2) trazo de persona con 12 años, A3) trazo de persona con 18 años, A4) trazo de persona con 23 años. B1-B4 Ejecución de la copia de la figura semicompleja, B1) Modelo original de la figura semicompleja, B2) trazo de persona con 7 años, B3) trazo de persona con 12 años, B4) trazo de persona con 28 años. Conforme incrementa la EC, existe un mejor desempeño en el trazo de la copia de la figura compleja y semicompleja.



Gráfica 11. Relación entre la edad cronológica y la copia de la figura (compleja y semicompleja). Gráfico de dispersión entre la edad cronológica y el puntaje obtenido en la subprueba de *copia de la figura*. Los cuadros negros representan a cada participante en la copia de la figura semicompleja y los blancos representan a cada participante que realizó la copia de la figura compleja. De forma general se observa que conforme aumenta la edad cronológica incrementa el desempeño en la prueba.

Un análisis de correlación de Spearman entre la EC y la subprueba de *retención de dígitos en regresión* mostró una correlación positiva entre estas variables ($r=0.798$; $p=0.032$) (Gráfica 12) (Anexo, Tabla 5). Los resultados de este estudio mostraron que la puntuación obtenida en esta subprueba mejora de los 23-27 años de edad en comparación con edades inferiores. Estos resultados sugieren que mientras más EC existirá un mejor desempeño en la tarea.



Gráfica 12. Relación entre la edad cronológica y la retención de dígitos en regresión. En esta gráfica se observa que los participantes mayores de 20 años muestran mejor desempeño en comparación con los de edades inferiores.

CAPÍTULO VII

Discusión

La TSP-1 es una proteína que en el SNC se asocia con procesos de sinaptogénesis (Eroglu, 2009; Christopherson et al., 2005), que es un mecanismo fundamental para la comunicación neuronal y la generación de procesos cognitivos (Dierssen y Ramakers, 2006). Las personas con SD presentan DI y una reducción significativa de TSP-1 a nivel cerebral (García et al., 2010). Los objetivos principales de este trabajo fueron: conocer el desempeño cognitivo, los niveles de TSP-1 sanguínea y determinar si existía una relación entre los niveles de TSP-1 en sangre y el desempeño cognitivo de personas con SD. El principal hallazgo de esta investigación fue que se encontró una relación inversamente proporcional entre los niveles de TSP-1 en sangre y las subpruebas de *fluidez no verbal* y se observaron tendencias de relación entre los niveles de TSP-1 sanguíneos y las subpruebas de *fluidez verbal semántica*, *fluidez verbal fonológica*, *formación de categorías* y *memoria verbal de reconocimiento*. Adicionalmente, se observó una relación entre la EC y las subpruebas de *copia de la figura* y *retención de dígitos en regresión*.

Aunque no se cuenta con una prueba específica para conocer el perfil cognitivo de personas con SD, algunas subpruebas de la batería NEUROPSI Atención y Memoria pueden ser analizadas psicométricamente y adaptadas como parte de la evaluación cognitiva, con el fin de generar herramientas válidas y confiables para personas con SD. La batería NEUROPSI Atención y Memoria, comparte subpruebas que han sido utilizadas en la batería “Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome”, y previamente ha sido utilizada en personas con TDAH (Flores, 2009), trastorno de pánico (Palomares, Campos, Ostrosky, Tirado y Mendieta, 2010), TCE

(Ramírez, Ostrosky y Rosa, 2010), deterioro cognitivo leve (Sánchez, Arévalo, Vallecilla, Quijano y Arabia, 2014), daño cerebral adquirido (Reyes-Aragón, Rodríguez, Sánchez y Gutiérrez, 2013) y EA (Castañeda, Ostrosky, Pérez, Rangel y Bobes, 1999), entre otras.

En este trabajo se observaron los patrones de ejecución de las personas con SD evaluadas. Adicionalmente, se obtuvo información de las subpruebas en donde hubo mayor índice de respuesta y desempeño, con el propósito de que la información generada tenga aporte en futuras evaluaciones de personas SD.

El desempeño intelectual se encuentra influenciado por aspectos genéticos y por factores ambientales (Lott y Dierssen, 2010). En el presente trabajo se observó un desempeño cognitivo heterogéneo por parte de los participantes que se puede deber al tipo de trisomía que presentan y/o a la cantidad y tipo de estimulación que han recibido ya que fueron remitidos de escuelas de educación especial. Los participantes del presente estudio resolvieron algunas tareas de la batería de forma adecuada, sin embargo, mostraron dificultades para la resolución de otras, una de las variables que pudo haber influido es que requirieron de instrucciones y respuestas verbales, lo cual pudo sesgar la evaluación y su desempeño en algunas de estas subpruebas, para conocer si la batería NEUROPSI Atención y Memoria es útil para evaluar a esta población se recomienda el análisis de las propiedades psicométricas (confiabilidad y validez) de las subpruebas.

De acuerdo a los resultados encontrados, los participantes mostraron un desempeño cognitivo heterogéneo. Se observó que se encuentran mejor orientados en persona que en tiempo y espacio, es decir, refieren de forma mejor información acerca de si mismos como su nombre y su edad que información sobre la hora, la fecha y el lugar en donde se encuentran. En la evaluación de los procesos de atención la mayor parte de los participantes resolvió las subpruebas de *retención*

de dígitos en progresión y detección visual, esto indica que a pesar de que la subprueba de *retención de dígitos en progresión* demanda una respuesta de tipo verbal los participantes fueron capaces de resolverla, sin embargo, obtuvieron un mejor rendimiento en la subprueba de *series sucesivas*, estos resultados son de especial interés ya que de acuerdo al perfil cognitivo reportado en el SD, los participantes tendrían grandes limitaciones para resolver las tareas que involucran respuestas de tipo verbal, sin embargo, en el presente trabajo se observa que algunos de los participantes resolvieron tareas que demandan la utilización del lenguaje hablado, por lo tanto podrían existir mecanismos ambientales como la educación, la estimulación, etc., que con capaces de mejorar las habilidades afectadas de las personas con este síndrome. En cuanto a los procesos de codificación de la memoria, se observó que las subpruebas en las que obtuvieron mejor desempeño fueron *memoria lógica* y *copia de la figura*, lo que nuevamente indica que los participantes resolvieron tareas de tipo verbal; en la resolución de tareas de memoria verbal se observó un mejor rendimiento en tareas que involucran información verbal episódica (*memoria lógica*) en contraste con la información verbal fonológica aislada (*curva de aprendizaje*), estos resultados concuerdan con algunos estudios previos que indican que las personas con SD presentan un mejor aprendizaje de tipo asociativo (Dierssen et al., 2009; Lott y Dierssen, 2010); la subprueba de *copia de la figura* tuvo mayor índice de respuesta por parte de los participantes así como un mejor desempeño, dichos resultados concuerdan con el perfil cognitivo descrito para esta población. En la evocación de la memoria se observó un mayor índice de respuesta en la subprueba de *copia de la figura* y un mejor desempeño en *reconocimiento de caras* en comparación con las tareas que implican un procesamiento de tipo verbal como la de *memoria lógica*, las subpruebas mejor evocadas requieren de un procesamiento visuoespacial, estos datos concuerdan con la literatura revisada. Finalmente en la evaluación del funcionamiento ejecutivo la subprueba en la que se observó mayor índice de respuesta fue de *formación de categorías* a

pesar de que en la subprueba de *fluidez verbal fonológica* hubo un mejor desempeño, se observó que las subpruebas que demandan un procesamiento verbal fueron resueltas de mejor manera respecto a las que no lo requieren.

En el presente estudio se encontró que los participantes con SD fueron capaces de responder diversas tareas que involucran un procesamiento y respuesta de tipo verbal, como se observó en los procesos de atención y funcionamiento ejecutivo donde hubo un mejor desempeño en este tipo de tareas, mientras que en los procesos de codificación y evocación de la memoria existió un mejor desempeño en las tareas de tipo visuoespacial. De acuerdo con la literatura las tareas de tipo visuoespacial obtienen un mayor número de respuesta y un mejor rendimiento que las de tipo verbal en personas con SD, sin embargo, los resultados de este estudio indican que algunas tareas de tipo verbal pueden generar un mejor desempeño y tasa de respuesta en comparación con aquellas en modalidad visuoespacial, por ejemplo, en la evaluación de la atención la subprueba de *retención de dígitos en progresión* (tareas de tipo verbal), los participantes mostraron una mayor índice de respuesta que en *cubos en progresión* (tarea de tipo visuoespacial). Por lo que algunas tareas de tipo verbal y visuoespacial de esta batería pueden ser investigadas de forma específica, para conocer si son pertinentes en la evaluación cognitiva de las personas con este síndrome. Además esta batería discrimina algunas habilidades preservadas en este síndrome como en la codificación de la memoria, en el aprendizaje asociativo y en los procesos de categorización verbal; sin embargo, es necesario realizar un análisis detallado de las propiedades psicométricas de esta batería en esta población para poder afirmar dicha hipótesis.

Los niveles de TSP-1 en plasma de personas sanas oscilan entre 40 y 250 ng/ml (Mosher, 1990). En este estudio se observó que los participantes con SD tuvieron un nivel promedio de TSP-1 en plasma de 820 ± 179.87 ng/ml ($R=1166-466$ ng/ml=700), tres veces más altos que en la

población normotípica, sin embargo, en el cerebro de personas con SD estos niveles se encuentran disminuidos. Estos resultados podrían indicar un mecanismo fisiológico alterado en la síntesis o en el metabolismo de la TSP-1 en el SD; similar a como se ha reportado en algunas enfermedades como el carcinoma colorectal y de mama (Yamashita et al., 1998; Esemuede et al., 2004), en alteraciones gastrointestinales y en disfunción hepática postoperatoria (Starlinger et al., 2015), donde los niveles de TSP-1 en plasma se encuentran incrementados o en el síndrome de ovario poliquístico donde se presenta una disminución en la concentración de esta proteína (Liu et al., 2015). En algunas alteraciones del SNC como en el EVC se ha observado que incrementa la transcripción del mRNA de TSP-1 durante la recuperación arterial (Lin et al., 2003) y en el TCE se ha reportado que los niveles elevados de TSP-1 en sangre sirven como predictores del pronóstico del paciente comparados con paciente sanos (Wang et al., 2015). Los cambios en los niveles de TSP-1 en plasma se podrían usar como indicadores del progreso y/o severidad de diversas enfermedades.

Por otro lado, no se encontraron diferencias en los niveles de TSP-1 en sangre cuando se compararon por la EC ni por sexo, sugiriendo que el nivel de maduración orgánica no influye en los niveles expresados de TSP-1.

Cuando se llevó a cabo un coeficiente de correlación de Spearman entre los niveles de TSP-1 sanguínea y las subpruebas de la batería para conocer si los niveles de esta proteína se encontraban asociados al funcionamiento cognitivo, se encontró una correlación negativa entre los niveles de TSP-1 y el puntaje obtenido en *fluidez no verbal*, es decir, mayores niveles de TSP-1 se asociaron con un bajo desempeño. La subprueba de *fluidez no verbal* involucra procesos de funcionamiento ejecutivo de tipo visoespacial como la memoria de trabajo, abstracción y flexibilidad cognitiva que dependen de estructuras cerebrales como la corteza

prefrontal dorsolateral izquierda, prefrontal medial y parietal (Verdejo-García y Bechara, 2010), estas estructuras y funciones cognitivas se han visto alteradas en el SD (Costanzo et al., 2013).

Aunque la significancia estadística considerada en el análisis de estos datos es baja, las subpruebas de *formación de categorías*, *fluidez verbal semántica*, *fluidez verbal fonológica* y *memoria verbal de reconocimiento* muestran una tendencia de relación inversamente proporcional con los niveles de TSP-1, es decir, niveles elevados de TSP-1 corresponden con un menor desempeño cognitivo en estas tareas mientras que altos niveles de TSP-1 no correlacionan con un mejor desempeño cognitivo en las mismas. Las subpruebas de *formación de categorías*, *fluidez verbal semántica* y *fluidez verbal fonológica* involucran procesos de memoria a largo plazo, recuperación verbal y funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva) en modalidad auditivo-verbal, procesos cognitivos que se han relacionado con la corteza prefrontal lateral, frontal dorsolateral izquierda y los lóbulos temporales mediales. La subprueba de *memoria verbal de reconocimiento* se ha asociado con estructuras como el hipocampo y lóbulo temporal medial (Lott y Dierssen, 2010; Rachidi y Lopes, 2008; Vicari, 2006).

Los procesos de memoria a largo plazo, recuperación verbal y funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva) en modalidad auditivo-verbal se relacionan con la corteza prefrontal lateral, frontal dorsolateral izquierda y los lóbulos temporales mediales; y la memoria verbal de reconocimiento se asocia con estructuras como el hipocampo y lóbulo temporal medial (Lott y Dierssen, 2010; Rachidi y Lopes, 2008; Vicari, 2006). Dichos procesos y estructuras cerebrales se han descrito alterados en el SD. Sugiriendo la posibilidad de que la expresión de TSP-1 podría estar alterada en regiones específicas del cerebro de personas con SD.

De acuerdo con otras investigaciones, la expresión de TSP-1 en el tejido cerebral de personas con SD se encuentra reducida hasta un 50% en comparación con el tejido cerebral de personas con desarrollo típico (García et al., 2010). Como se mencionó anteriormente los niveles de TSP-1 en suero y plasma sanguíneo son alterados en diversas enfermedades (Byrne et al., 2007; Eroglu, 2009; Esemuede et al., 2004; Ide et al., 2008; Liauw et al., 2008; Lin et al., 2003; Yamashita et al., 1998). Este trabajo demuestra por primera vez que los niveles de TSP-1 se encuentran elevados en suero sanguíneo de personas con SD. Sin embargo, en el cerebro de personas con SD los niveles de TSP-1 se encuentran disminuidos (García et al., 2010), la discrepancia entre estos resultados podría deberse a un mecanismo compensatorio del SNC para optimizar el papel de la TSP-1 en la formación de espinas dendríticas y sinapsis. En este sentido, los resultados de este trabajo muestran que las personas con SD que obtuvieron un mejor desempeño en la evaluación cognitiva tuvieron bajos niveles de TSP-1 sanguínea, sugiriendo que la TSP-1 podría retenerse en el cerebro. Estudios preliminares de nuestro grupo de investigación han encontrado que los niveles de TSP-1 en saliva de personas con SD son normales y que no se correlacionan con su desempeño cognitivo, adicionalmente se ha observado que la estimulación ambiental (social y cognitiva) promueve la disminución de los niveles de TSP-1 en sangre, y se ha detectado TSP-1 en líquido cefalorraquídeo, lo que podría indicar que los cambios en los niveles de TSP-1 en sangre y cerebro están estrechamente relacionados. A partir de estas evidencias se podría establecer una hipótesis que sugiera que cuando la TSP-1 no es capaz de generar un proceso espinogénico y sinaptogénico esta no puede ser retenida por el cerebro lo que produciría su liberación de este órgano y esto incrementaría su concentración en sangre. Por esta razón los participantes que tuvieron un pobre desempeño en las evaluaciones cognitivas, mostraron altos niveles de TSP-1 sanguínea. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual la TSP-1 podría ser liberada del cerebro hacia el torrente sanguíneo. Los datos obtenidos en

este estudio pueden sentar las bases para sugerir que cambios en los niveles sanguíneos de TSP-1 podrían ser indicadores del estado de algunos procesos cognitivos en el SD. En este sentido diversas investigaciones que han propuesto la medición de algunas proteínas en sangre como posibles predictores de los procesos cognitivos, por ejemplo, la proteína S100 y albumina se han asociado positivamente con el desempeño en tareas cognitivas en adultos y adultos mayores, respectivamente (Lam et al., 2013; Lam et al, 2014; Del Hoyo et al., 2015). En otro estudio se observó que altos niveles de interleucina-2 en plasma de personas con esquizofrenia correlacionaron con la disminución de síntomas negativos y las puntuaciones en algunas tareas cognitivas (Asevedo et al., 2014). En el SD se ha visto que los niveles de homocisteína en plasma (De la Torre et al., 2012) y los niveles de la proteína beta-amiloide 42 en sangre (Del Hoyo et al., 2015) pueden ser marcadores de algunas funciones cognitivas en personas con SD.

Una de las principales preguntas en el estudio del SD, es tratar de entender por qué existe una gran variabilidad en el fenotipo cognitivo considerando el contexto en el que se desarrollan las personas con trisomía 21, a pesar de que todas las personas con este síndrome tienen una alteración genética común, y si esta variabilidad podría ser detectada a través de un biomarcador. Actualmente, el uso de biomarcadores resulta una necesidad para el diagnóstico e intervención oportuna en enfermedades del SNC, por lo que la TSP-1 podría ser un marcador de algunas alteraciones cognitivas en el SD. En este sentido, se han tratado de utilizar diversos biomarcadores como indicadores de diversas patologías presentes en el SD, por ejemplo, en personas con SD que desarrollan la EA se ha observado un incremento del 26% de los niveles de β -amiloide142 en plasma, al igual que en personas con la EA (Schupf et al., 2001), por lo que el β -amiloide1-42 es utilizado en el diagnóstico de la EA. Adicionalmente, marcadores de estrés oxidativo han sido detectados en saliva de personas con SD (Cardoso De Sousa et al., 2015;

Žitňanová et al., 2006). Por otro lado, diversos biomarcadores han sido sugeridos como indicadores para otras patologías como la enfermedad de Parkinson (Sherer, 2011), la esclerosis múltiple (Tomioka y Matsui, 2013), el EVC (Douglas-Escobar y Weiss, 2012; Üstündag et al., 2011; Yu et al., 2012), la enfermedad de Huntington (Kobal, Lovrecic y Peterlin, 2012), el traumatismo craneoencefálico (Liu et al., 2010), el trastorno depresivo mayor (Simon et al., 2008; Domenici et al., 2010), la esquizofrenia (Fillman, Sinclair, Fung, Webster y Weickert, 2014) y el autismo (Momeni et al., 2012).

De acuerdo con los resultados de este trabajo la TSP-1 podría ser usada como un biomarcador del estado de algunas funciones cognitivas. En este sentido se ha planteado que diversas proteínas y metales pueden estar correlacionadas con el desempeño intelectual, por ejemplo, la albumina medida en plasma se relaciona de forma positiva con el desempeño cognitivo en personas normotípicas (Lam et al., 2014), mientras que los niveles de zinc en sangre se vinculan de forma inversamente proporcional con el funcionamiento cognitivo general en personas normotípicas (Chiplonkar y Kawade, 2014; Lam et al., 2013). En el SD se ha demostrado que la homocisteína en plasma, correlaciona de forma negativa con procesos de aprendizaje y memoria (De la Torre et al., 2012), al igual que marcadores de estrés oxidativo en orina (Zis et al., 2014). Sin embargo, es necesario incrementar la muestra de este estudio y profundizar en la relación entre el desempeño cognitivo y los niveles de TSP-1 en personas con SD.

Tradicionalmente en los estudios sobre SD se ha utilizado la edad mental como una medida control del estado intelectual, sin embargo, los estudios sobre el desarrollo intelectual en función de la EC han recibido poca atención; a pesar de que en la trisomía 21 se han reportado el envejecimiento acelerado y el desarrollo de la EA. Como un resultado adicional a este estudio, se evaluó la relación entre la EC y el desempeño en diversas tareas cognitivas y se encontró que las

puntuaciones en las subpruebas de *copia de la figura y retención de dígitos en regresión* correlacionaron de forma proporcional con la EC. Estas subpruebas involucran procesos de praxia constructiva y memoria de trabajo auditiva respectivamente. Las regiones cerebrales involucradas en las praxia constructiva son el lóbulo parietal, cíngulo posterior y lóbulo occipital (Nielson, Cummings y Cotman, 1998; Ardila et al., 2003), mientras que en la memoria de trabajo auditiva se observa la participación de la corteza dorsolateral frontal y el lóbulo temporal medial (Klein-Tasman y Janke, 2010; Rodríguez et al., 2012).

Algunos estudios han reportado que en el SD existe un declive cognitivo general durante la adolescencia, especialmente en habilidades mnésicas, visuoespaciales y comienza la degeneración del hipocampo y cerebelo (Klein-Tasman y Janke, 2010), desarrollando posteriormente la EA con la presencia de desorientación, desórdenes visuoperceptuales, pérdida de la memoria y declive de las funciones ejecutivas. Por lo tanto los resultados del presente estudio muestran que la praxia constructiva y la memoria de trabajo auditiva en el SD mejoran con respecto a la EC a pesar de la condición genética. Sin embargo, en la tarea visuoperceptual que involucra la praxia constructiva conforme se llega a la edad madura (alrededor de los 28 años de edad), se observa un declive de estas habilidades, posiblemente por el inicio de la EA. Por lo que las subpruebas de *copia de la figura y retención de dígitos en regresión* podrían ser estudiadas a profundidad para saber si pueden fungir como indicadores del deterioro cognitivo en el SD (Kaminker y Armando, 2008; Klein-Tasman y Janke, 2010; McCarron et al., 2014).

En la muestra de este estudio los participantes tuvieron una EC que comprendió de los 7-28 años, por lo que se desconoce si el desempeño en estos procesos cognitivos relacionados de forma positiva con la EC se comportarán de la misma forma fuera de estos rangos de edad. Los resultados que indican una relación entre las habilidades de praxia constructiva y memoria de

trabajo auditiva con la EC, sugieren el desarrollo de estas funciones cognitivas asociado con la EC.

En futuros estudios se debiese buscar incrementar la muestra, controlar la edad mental de los participantes, así como tener un grupo control de desarrollo típico que permita realizar las comparaciones correspondientes.

CAPÍTULO VIII

Conclusiones

1. Para la evaluación del funcionamiento cognitivo de personas con SD con la batería NEUROPSI Atención y Memoria se recomienda seleccionar sólo las subpruebas que generan más respuesta, mejor rendimiento y permiten discriminar el perfil característico en el SD.
2. Las personas con SD muestran un incremento hasta tres veces mayor en los niveles de TSP-1 en el plasma o suero.
3. Altos niveles de TSP-1 sanguínea de las personas con SD se asociaron con un bajo desempeño en memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y abstracción.
4. Bajos niveles de TSP-1 en suero se vincularon con un mejor desempeño en los procesos de memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y abstracción.
5. No se observaron diferencias de los niveles de TSP-1 relacionados con la EC. No se observaron diferencias por sexo en los niveles de TSP-1 en plasma ni en los procesos cognitivos evaluados.
6. La TSP-1 podría servir como posible biomarcador de los procesos de memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y abstracción en personas con SD, así como del funcionamiento a nivel cognitivo de las estructuras en el SNC que llevan a cabo estos procesos.

7. Se observó una relación directamente proporcional entre la EC y memoria de trabajo en modalidad auditiva y praxia constructiva.

Limitaciones y sugerencias

Una de las limitaciones de este estudio fue utilizar para la evaluación de la función cognitiva de las personas con SD un instrumento elaborado para otra población. La batería NEUROPSI Atención y Memoria se caracteriza por tener un repertorio amplio de instrucciones y respuestas verbales, lo que pudo intervenir en la medición del desempeño cognitivo de los participantes. Debido a que no existe un instrumento de valoración del desempeño cognitivo para esta población se sugiere que se tomen en cuenta aquellas subpruebas de la batería que presentaron mejor rendimiento y tasa de respuesta, además de adaptarlas para la población.

Es necesario dirigir estudios en donde se aumente la muestra poblacional e incluyan grupos control para realizar las comparaciones correspondientes y corroboren el perfil encontrado y su relación con la TSP-1 en el SD. De igual forma se sugiere tener control de la edad mental de las personas que permita un análisis más estricto.

Anexo

Tabla 4. Perfil de desempeño obtenido en cada subprueba de la prueba NEUROPSI Atención y Memoria

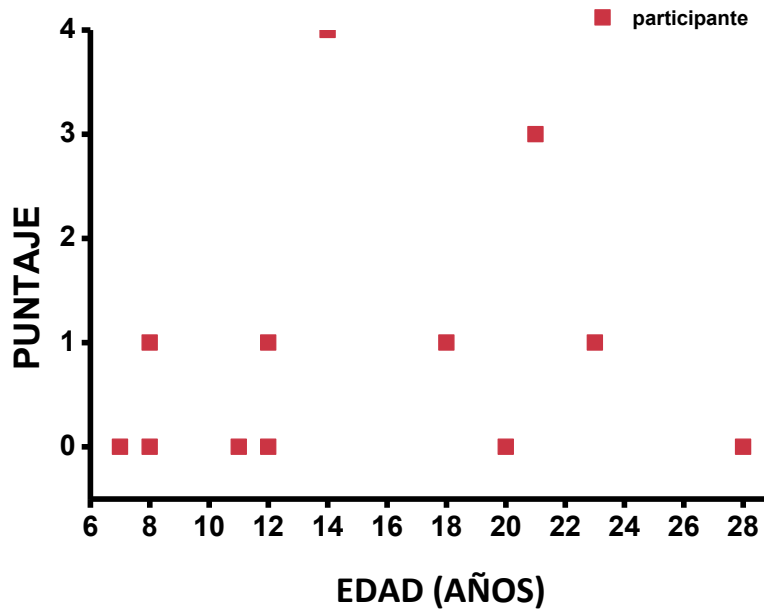
Procesos cognitivos		Normal Alto	Normal	Leve a Moderado	Severo
Orientación	Tiempo (N=14)		14,2% (n=2)	85,7% (n=12)	
	Espacio (n=14)		7,1% (n=1)	14,2% (n=2)	78.5% (n=11)
	Persona (n=14)		57.1% (n=8)		42.8% (n=6)
Atención y concentración	Retención de dígitos en progresión (n=14)			14,2% (n=2)	85,7% (n=12)
	Cubos en progresión (n=8)		12,5% (n=1)	12,5% (n=1)	75% (n=6)
	Detección visual (n=13)		23,0% (n=3)	76,92% (n=10)	
	Detección de dígitos (n=5)				100% (n=5)
	Series sucesivas (n=3)	33,3% (n=1)	66,6% (n=2)		
Memoria de trabajo	Retención dígitos en regresión (n=7)		28.5% (n=2)		71,4% (n=5)
	Cubos en regresión (n=4)		25% (n=1)		75% (n=3)
Memoria-codificación	Curva de aprendizaje (n=12)		16,6% (n=2)	16,6% (n=2)	66,6% (n=8)
	Pares asociados (n=5)		20% (n=1)		80% (n=4)
	Memoria Lógica (n=13)		7,6% (n=1)	92,3% (n=12)	

	Figura semicompleja (n=14)	7,1% (n=1)	7,1% (n=1)	85,7% (n=12)
	Caras (n=12)		25% (n=3)	75% (n=9)
Memoria-evocación	Memoria verbal espontánea (n=9)		11,1% (n=1)	22,2% (n=2)
	Memoria verbal claves (n=9)		11,1% (n=1)	22,2% (n=2)
	Memoria verbal de reconocimiento (n=7)		14,2% (n=1)	85,7% (n=6)
	Pares asociados (n=1)			100% (n=1)
	Memoria lógica (n=9)			100% (n=9)
	Figura semicompleja (n=11)			100% (n=11)
	Reconocimiento caras (n=9)		100% (n=9)	
Funcionamiento ejecutivo	Formación de categorías (n=12)		8,3% (n=1)	16,6% (n=2)
	Fluidez verbal semántica (n=6)		16,6% (n=1)	50% (n=3)
	Fluidez verbal fonológica (n=6)		33,3% (n=2)	66,6% (n=4)
	Fluidez no verbal (n=5)			100% (n=5)
	Función motora (n=8)			100% (n=8)

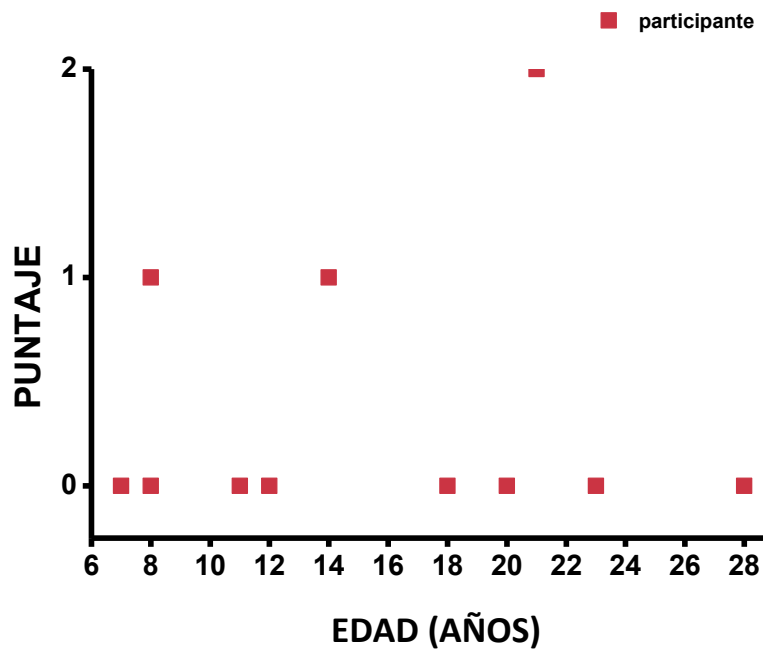
Tabla 5. Coeficiente de correlación entre la EC y las subpruebas de la batería

Subprueba	Correlación de Spearman		Subprueba	Correlación de Spearman	
Orientación Tiempo	Coeficiente de correlación	.337	Codificación. Caras	Coeficiente de correlación	-.197
	Significancia	.239		Significancia	.539
	N	14		N	12
Orientación Espacio	Coeficiente de correlación	.062	Evocación. Memoria verbal espontánea	Coeficiente de correlación	-.209
	Significancia	.834		Significancia	.590
	N	14		N	9
Orientación Persona	Coeficiente de correlación	.126	Evocación. Memoria verbal por claves	Coeficiente de correlación	-.332
	Significancia	.667		Significancia	.383
	N	14		N	9
Retención de dígitos	Coeficiente de correlación	-.204	Evocación. Memoria verbal de reconocimiento	Coeficiente de correlación	-.591
	Significancia	.484		Significancia	.162
	N	14		N	7
Cubos en progresión	Coeficiente de correlación	-.627	Evocación. Pares asociados	Coeficiente de correlación	.
	Significancia	.071		Significancia	.
	N	9		N	1
Detección visual	Coeficiente de correlación	.309	Evocación. Memoria lógica	Coeficiente de correlación	-.550
	Significancia	.305		Significancia	.125
	N	13		N	9
Detección de dígitos	Coeficiente de correlación	-.544	Evocación. Copia de la figura	Coeficiente de correlación	-.134
	Significancia	.343		Significancia	.695
	N	5		N	11
Series sucesivas	Coeficiente de correlación	.000	Reconocimiento de caras	Coeficiente de correlación	.028
	Significancia	1.000		Significancia	.943
	N	3		N	9
Retención de dígitos en regresión	Coeficiente de correlación	.798	Formación de categorías	Coeficiente de correlación	-.116
	Significancia	.032		Significancia	.719
	N	7		N	12
Cubos en regresión	Coeficiente de correlación	-.544	Fluidez verbal semántica	Coeficiente de correlación	-.088
	Significancia	.456		Significancia	.868
	N	4		N	6
Codificación Curva de aprendizaje	Coeficiente de correlación	.219	Fluidez verbal fonológica	Coeficiente de correlación	-.164
	Significancia	.494		Significancia	.756
	N	12		N	6
Codificación Pares asociados	Coeficiente de correlación	-.447	Fluidez no verbal	Coeficiente de correlación	-.447
	Significancia	.450		Significancia	.450
	N	5		N	5
Codificación. Memoria lógica	Coeficiente de correlación	-.123	Función motora	Coeficiente de correlación	-.456
	Significancia	.689		Significancia	.256
	N	13		N	8
Codificación. Copia de la figura	Coeficiente de correlación	.643			
	Significancia	.013			
	N	14			
Codificación. Caras	Coeficiente de correlación	-.197			
	Significancia	.539			
	N	12			

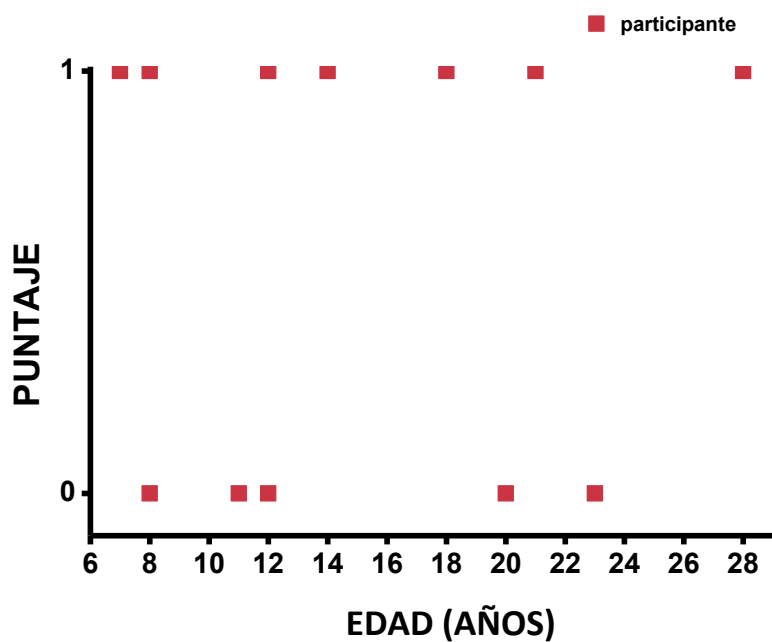
Gráficos de dispersión entre la EC y el desempeño en las subpruebas de la batería NEUROPSI Atención y Memoria.



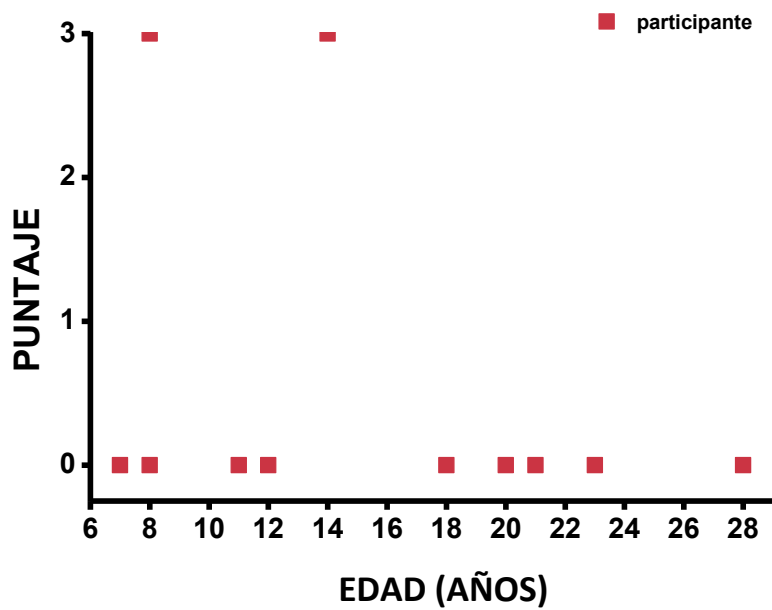
Gráfica 13. Relación entre la EC y la subprueba de orientación en tiempo.



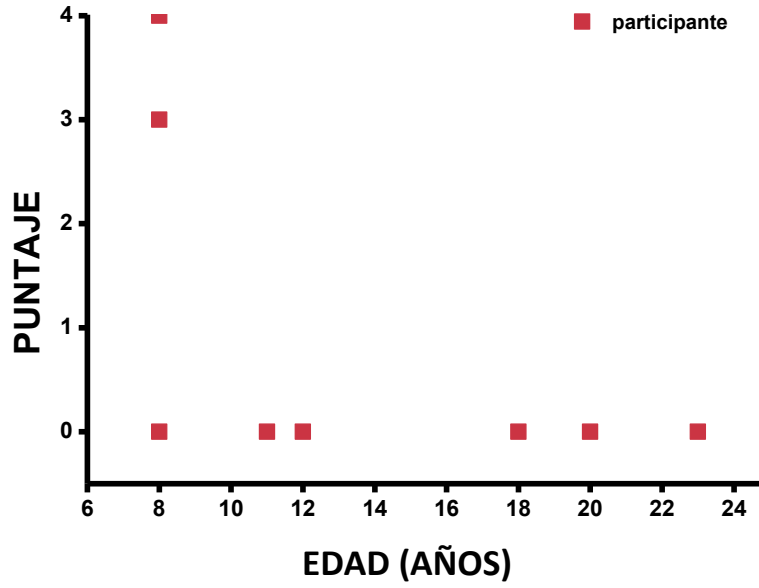
Gráfica 14. Relación entre la EC y la subprueba de orientación en espacio.



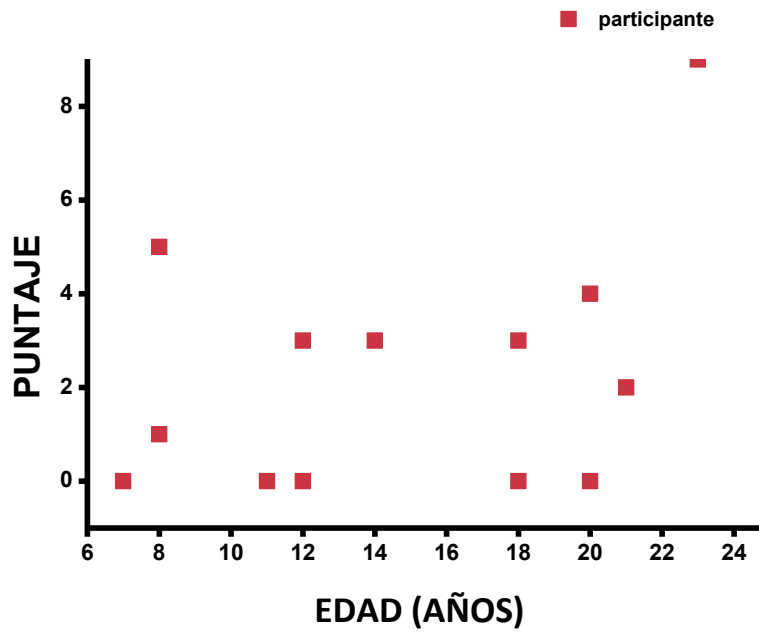
Gráfica 15. Relación entre la EC y la subprueba de orientación en persona.



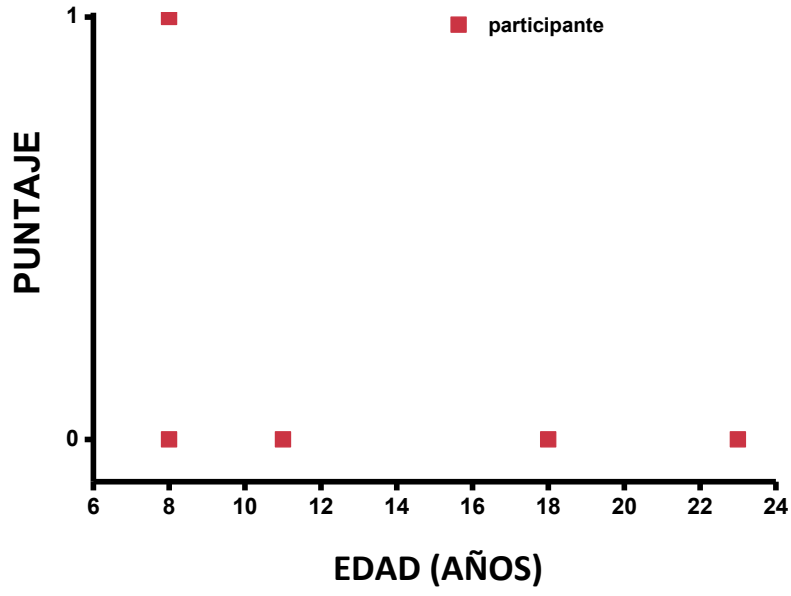
Gráfica 16. Relación entre la EC y la subprueba de retención de dígitos en progresión.



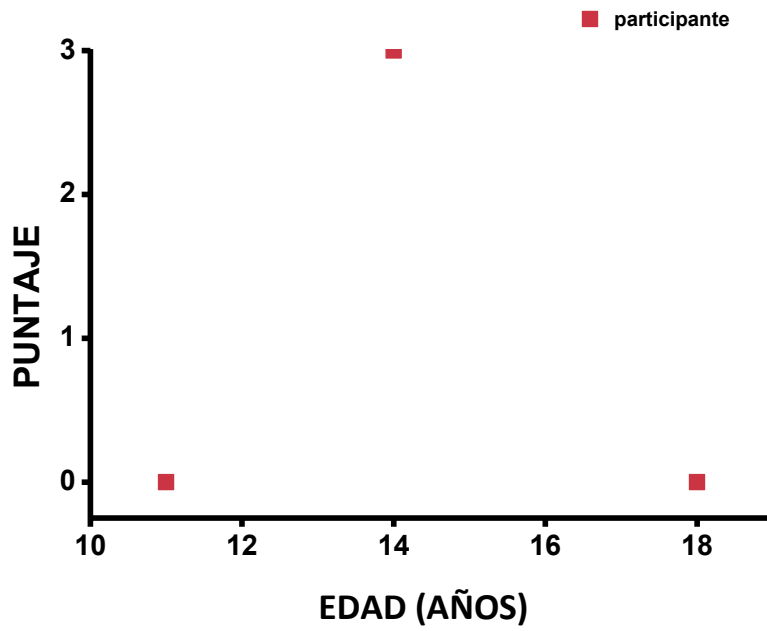
Gráfica 17. Relación entre la EC y la subprueba de cubos en progresión.



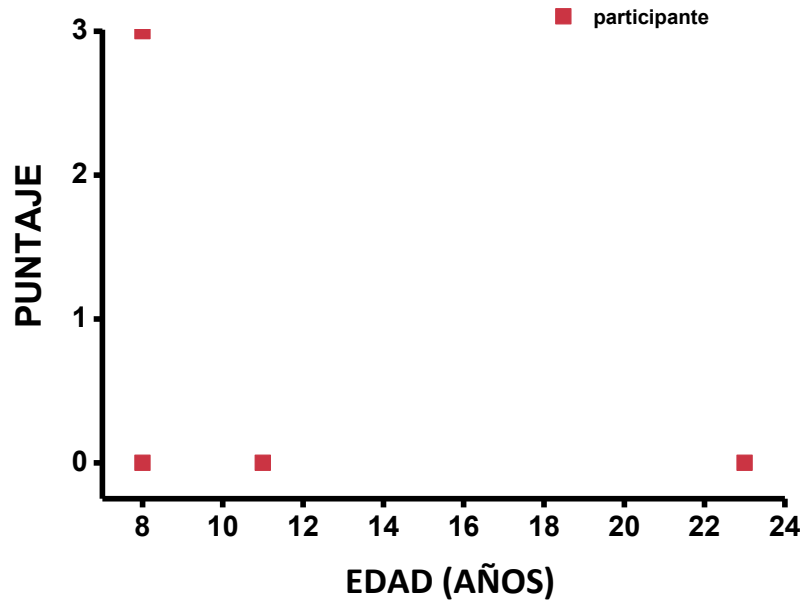
Gráfica 18. Relación entre la EC y la subprueba de detección visual.



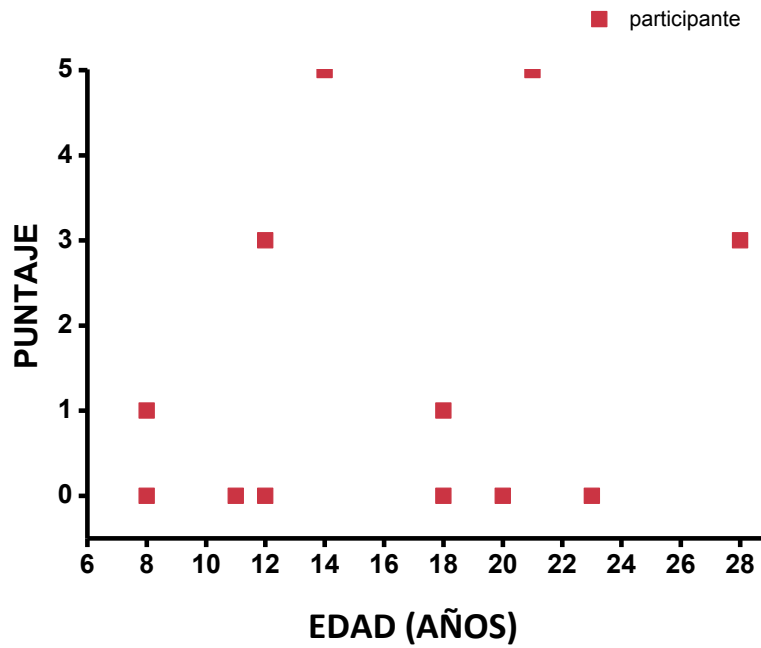
Gráfica 19. Relación entre la EC y la subprueba de detección de dígitos.



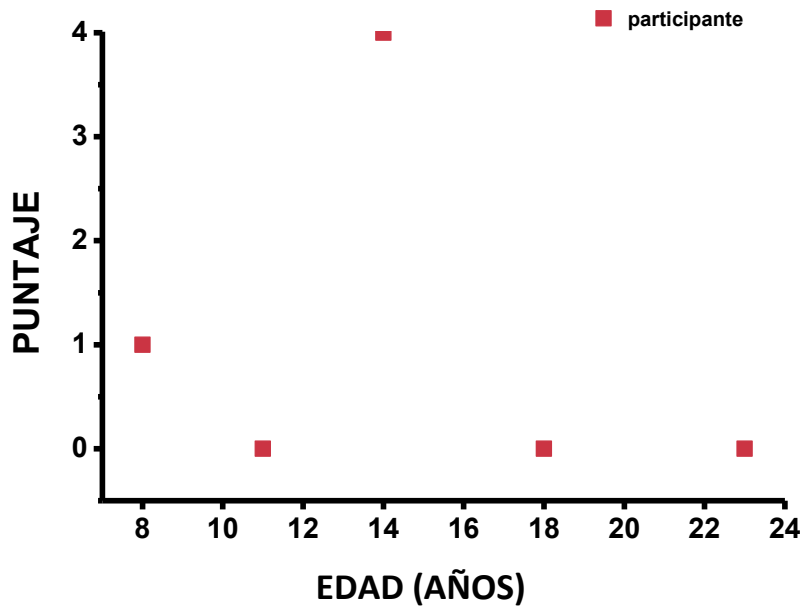
Gráfica 20. Relación entre la EC y la subprueba de series sucesivas.



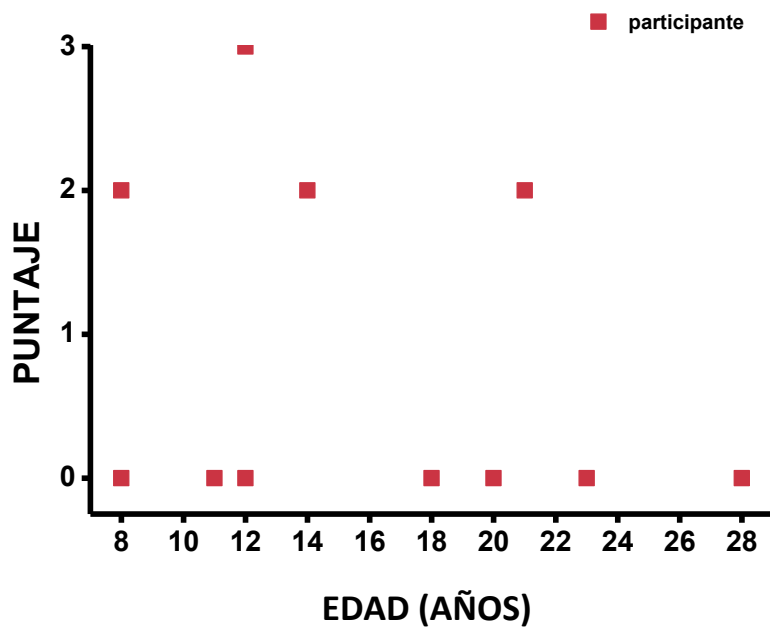
Gráfica 21. Relación entre la EC y la subprueba de cubos en regresión.



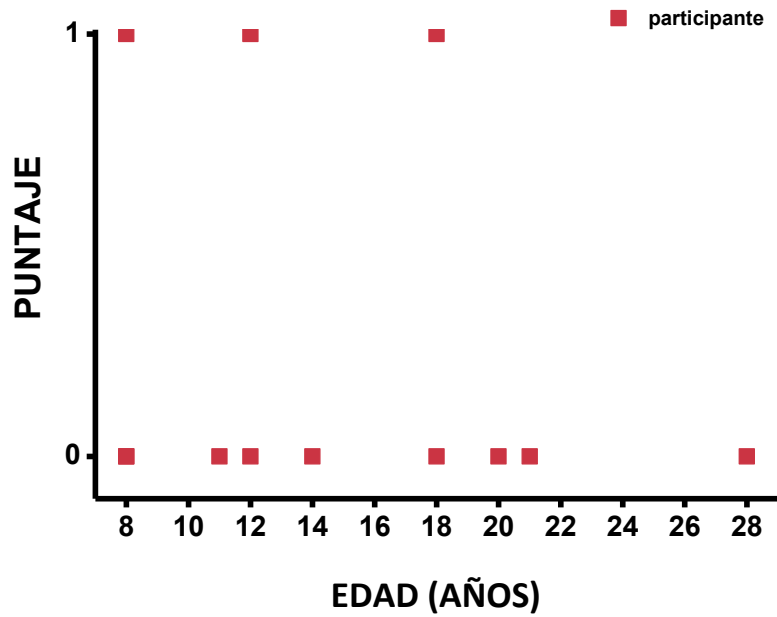
Gráfica 22. Relación entre la EC y la subprueba de curva de aprendizaje.



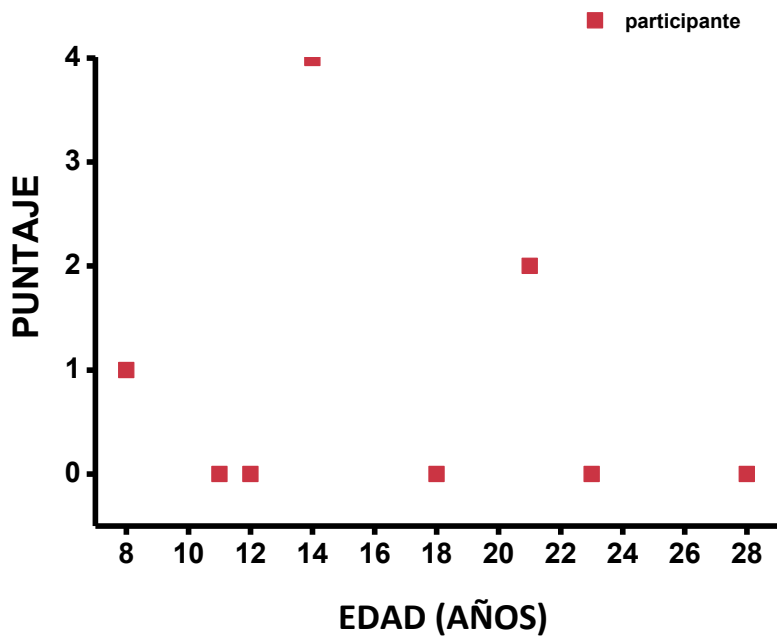
Gráfica 23. Relación entre la EC y la subprueba de codificación de pares asociados.



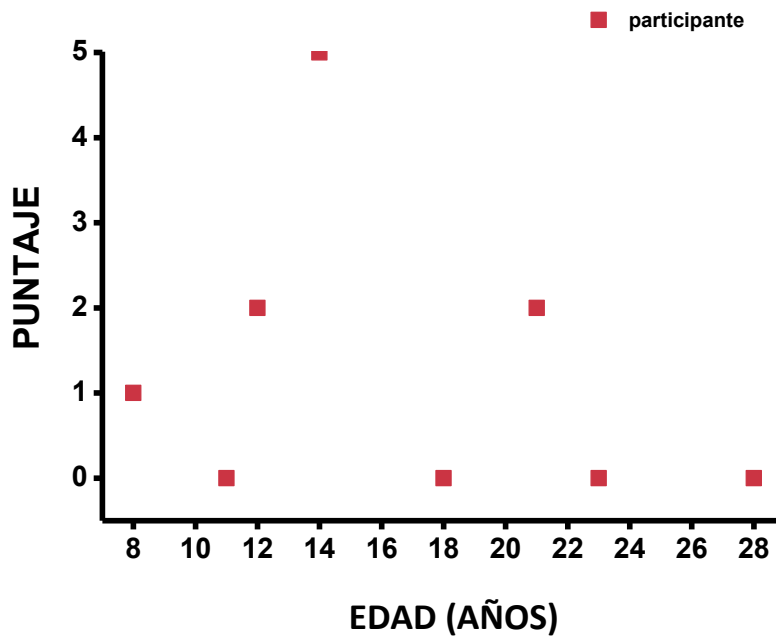
Gráfica 24. Relación entre la EC y la subprueba de codificación de memoria lógica.



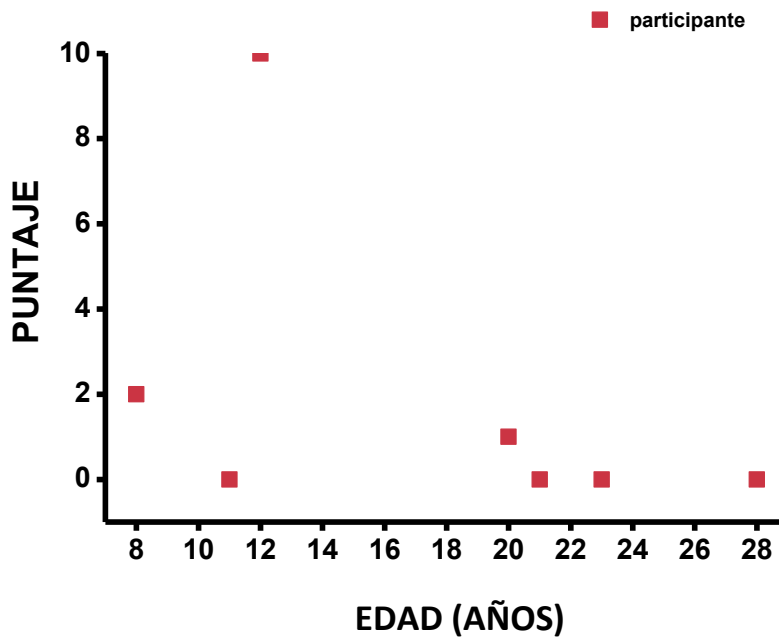
Gráfica 25. Relación entre la EC y la subprueba de codificación de caras.



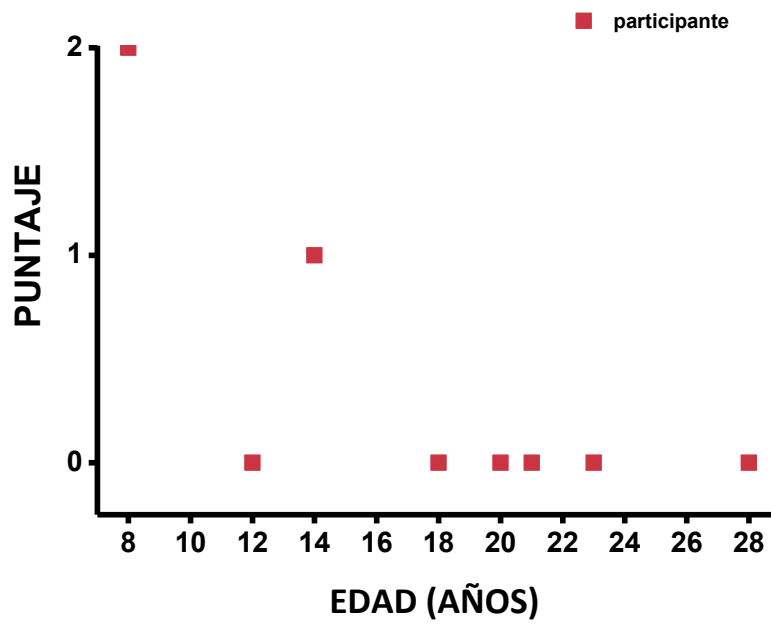
Gráfica 26. Relación entre la EC y la subprueba de evocación de memoria verbal espontánea.



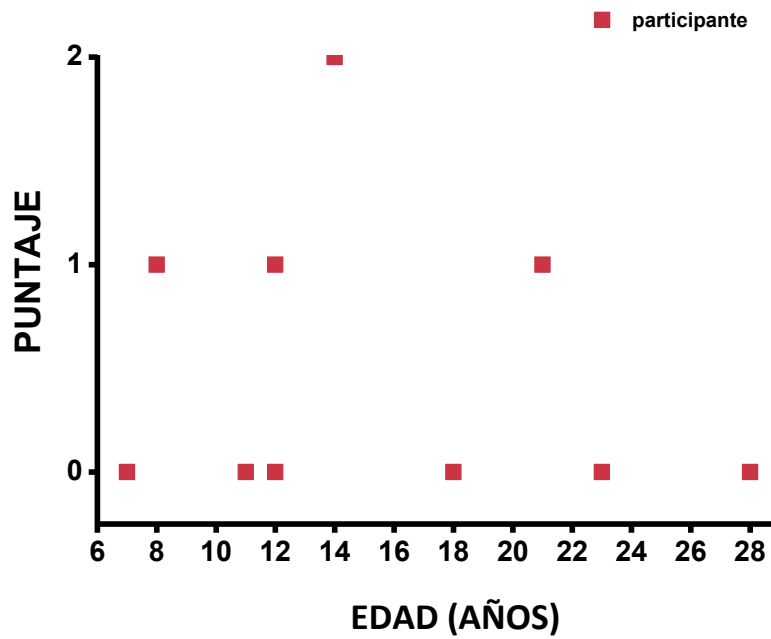
Gráfica 27. Relación entre la EC y la subprueba de evocación de memoria verbal por claves.



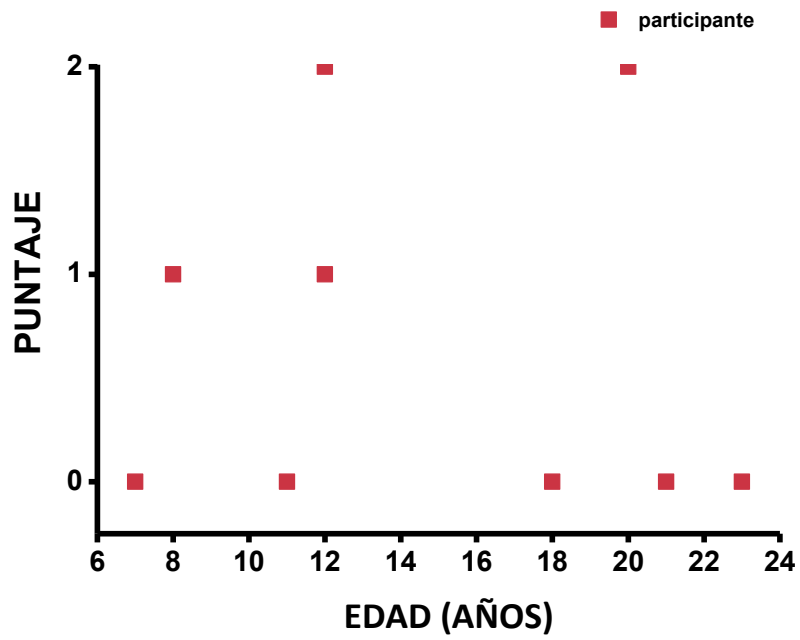
Gráfica 28. Relación entre la EC y la subprueba de evocación de memoria verbal de reconocimiento.



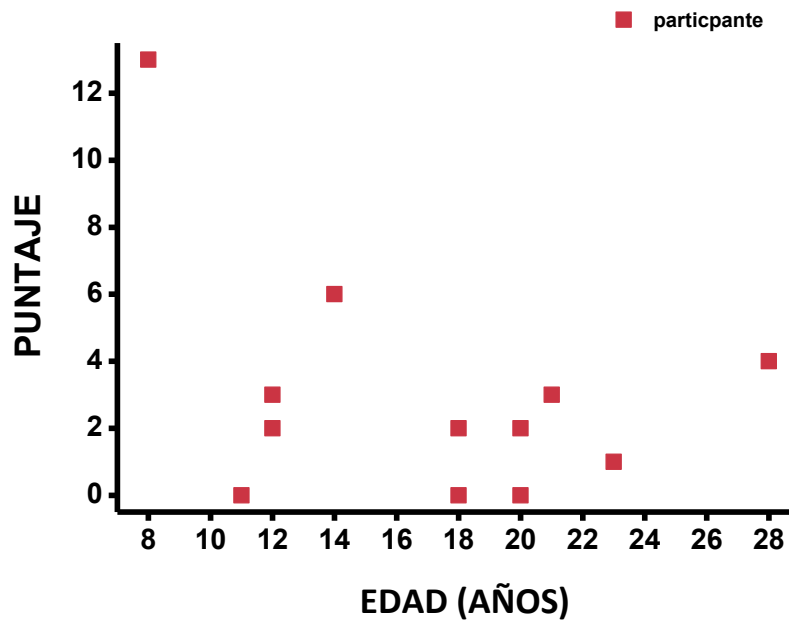
Gráfica 29. Relación entre la EC y la subprueba de evocación de memoria lógica.



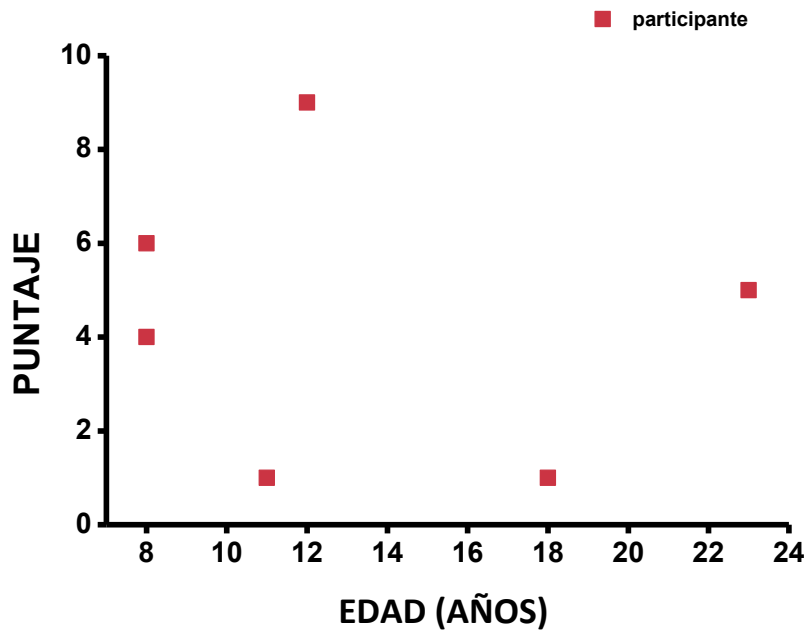
Gráfica 30. Relación entre la EC y la subprueba de evocación de copia de la figura.



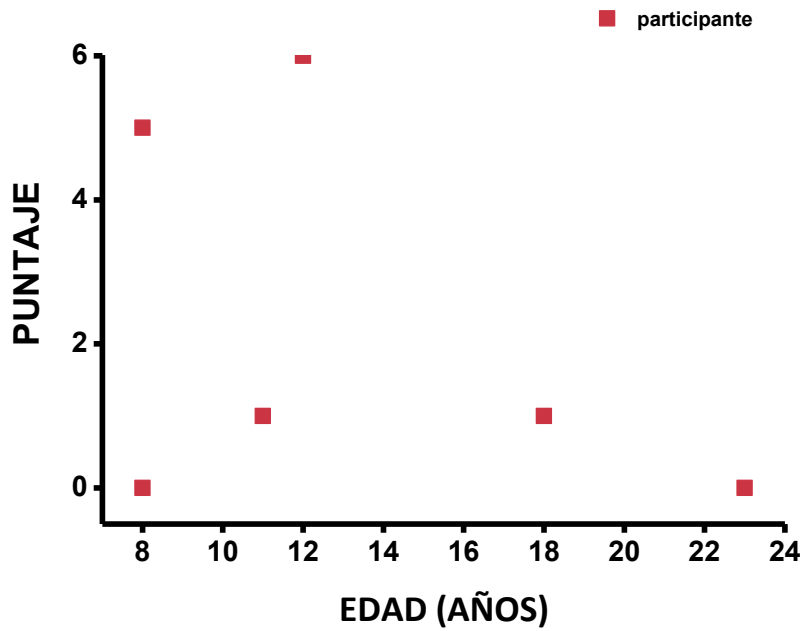
Gráfica 31. Relación entre la EC y la subprueba de reconocimiento de caras.



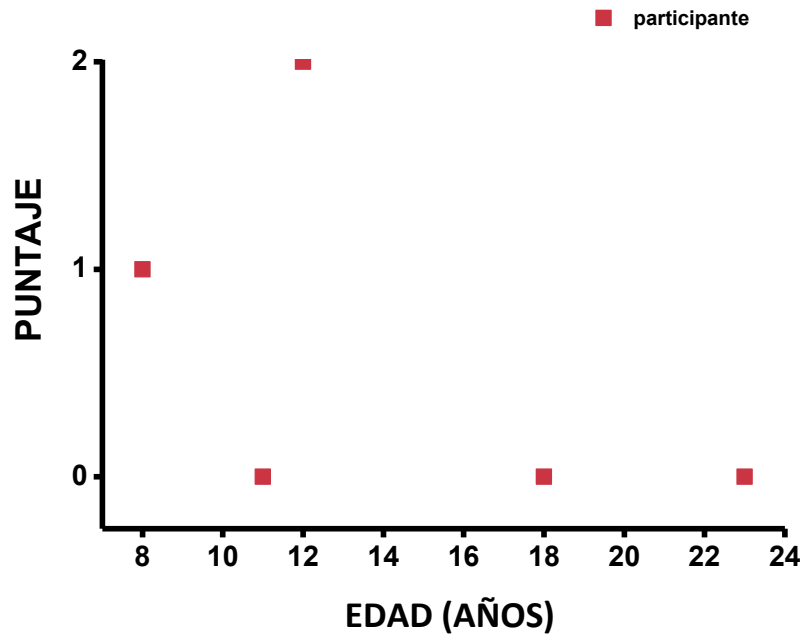
Gráfica 32. Relación entre la EC y la subprueba de formación de categorías.



Gráfica 33. Relación entre la EC y la subprueba de fluidez verbal semántica.



Gráfica 34. Relación entre la EC y la subprueba de fluidez verbal fonológica.



Gráfica 35. Relación entre la EC y la subprueba de fluidez no verbal.

Referencias

- Adams, J. y Lawer, J. (2011). The thrombospondins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(3), 1-30.
- Agulló, I. y Manzanal, B. (2006). Factores que influyen en el desarrollo motor de los niños con síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el síndrome de Down*, 10(2), 18-24.
- Ardila, A., Gómez, M., Matute, E., Ostrosky, F., Pineda, D. y Rosselli, M. (2003). *NEUROPSI Atención y Memoria*. Estado de México: American Book Store.
- Asch, A., Leung, L., Shapiro, J. y Nachman, R. (1986). Human brain glial cells synthesize thrombospondin. *Cell Biology*, 83, 2904-2908.
- Asevedo, E., Rizzo, L., Gadelha, A., Mansur, R., Ota, V., Berberian, A.,... Brietzke, E. (2014). Peripheral interleukin-2 level is associated with negative symptoms and cognitive performance in schizophrenia. *Physiology & Behavior*, 129, 194-198.
- Belichenko, P., Kleschevnikov, A., Salchi, A., Epstein, C. y Mobley, W. (2007). Synaptic and cognitive abnormalities in mouse models of Down syndrome: exploring genotype-phenotype relationships. *Journal of Comparative Neurology*, 480, 281-298.
- Buée, L., Hof, P., Roberts, D., Delacourte, A., Morrison, J. y Fillit, H. (1992). Immunohistochemical identification of Thrombospondin in normal human brain and in Alzheimer's Disease. *American Journal of Pathology*, 141(4), 783-788.
- Byrne, G., Hayden, K., McDowell, G., Lang, H., Kirwan, C., Tetlow, L.,... Bundred, N. (2007). Angiogenic characteristics of circulating and tumoral thrombospondin-1 in breast cancer. *International Journal of Oncology*, 31, 1127-1132.
- Calero, M., Robles y García, B. (2010). Habilidades cognitivas, conducta y potencial de aprendizaje en preescolares con síndrome de Down. *Electronic Journal of Research in Educational Psychology*, 8(1), 87-110.
- Cardoso De Sousa, M., Brizola, R., Sá dos Santos, D., Talge, C., Afonso, S., Gasparoto, M. y Dias de Oliveira, L. (2015). Antioxidants and biomarkers of oxidative damage in the saliva of patients with Down's syndrome. *Archives of Oral Biology*, 60, 600-615.
- Castañeda, M., Ostrosky, F., Pérez, M., Rangel, L. y Bobes, M. (1999). Evaluación electrofisiológica de la memoria semántica en la enfermedad de Alzheimer. *Salud Mental*, 22, 1-6.
- Chapman, R. y Hesketh, L. (2000). Behavior Phenotype of Individuals With Down Syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 84-95.
- Chiplonkar, S. y Kawade, R. (2014). Linkages of biomarkers of zinc with cognitive performance and taste acuity in adolescent girls. *International Journal of Food Sciences Nutrition*, 1-5.
- Christopherson, K., Ullian, E., Stokes, C., Mullaney, C., Hell, J., Agah, A.,... Barres, A. (2005). Thrombospondins Are Astrocyte-Secreted Proteins that Promote CNS Synaptogenesis. *Cell*, 120, 421-433.
- Clarke, L. y Barres, B. (2013). Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 311-321.

Cleland, J., Wood, S., Hardcastle, W., Wishart, J. y Timmins, C. (2010). Relations between speech, oromotor, language and cognitive abilities in children with Down's syndrome. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 45, 83-95.

Costanzo, F., Varuzza, C., Menghini, D., Addona, F., Giancesini, T. y Vicari, S. (2013). Executive functions in intellectual disabilities: A comparison between Williams syndrome and Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 34, 1770-1780.

Courtney, S., Ungerleider, L., Keil, K. y Haxby, J. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cerebral cortex*, 6(1), 39-49.

Coyle, J., Oster-Granite, M. y Gearhart, J. (1986). The neurobiologic consequences of Down Syndrome. *Brain Research Bulletin*, 16, 773-787.

Davidson M., Amso D., Anderson L. y Diamond A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychology*, 44(11), 2037-2078.

Del Hoyo, L., Xicota, L., Sánchez-Benavides, G., Cuenca-Royo, A., De Sola, S., Langohr, K.,... De la Torre, R. (2015). Semantic verbal fluency pattern, dementia rating scores and adaptive behavior correlate with plasma A β 42 concentrations in Down Syndrome Young Adults. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(301), 1-9.

De la Torre, R., De Sola, S., Pons, M., Duchon, A., Martínez de Lagran, M., Farré, M.,... Dierssen, M. (2012). Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 1-11.

DeFreitas, M., Yoshida, C., Frazier, W., Mendrick, D., Kypta, R. y Reichardt, L. (2006). Identification of integrin alpha 3 beta 1 as a neuronal thrombospondin receptor mediating neurite outgrowth. *Neuron*, 1995(15), 333-342.

Desai, S. (1997). Down syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology*, 84(3), 279-285.

Dierssen, M. (2012). Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 844-858.

Dierssen, M. y Ramakers, G. (2006). Dendritic pathology in mental retardation: from molecular genetic to neurobiology. *Genes, Brain and Behavior*, 5(2), 48-60.

Dierssen, M., Herault, Y. y Estivill, X. (2009). Aneuploidy: From a Physiological Mechanism of Variance to Down Syndrome. *Physiological Reviews*, 89, 887-920.

Diez-Itza, E. y Miranda, M. (2007). Perfiles gramaticales específicos en el síndrome de Down. *Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología*, 27(4), 161-172.

Domenici, E., Willé, D., Tozzi, F., Prokopenko, I., Miller, S., McKeown, A.,... Muglia, P. (2010). Plasma Protein Biomarkers for Depression and Schizophrenia by Multi Analyte Profiling of Case-Control Collections. *Psychiatry Plasma Biomarkers*, 2, 1-12.

Douglas-Escobar, M. y Weiss, M. (2012). Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Frontiers in Neurology*, 3, 1-5.

Down España (2014). doi: <http://www.sindromedown.net/index.php?idMenu=6&idIdioma=1>

Down, J. (1866). Observations on an ethnic classification of idiots. Clinical Lecture Reports. *London Hospital*, 3, 259-262.

- Edgin, J., Mason, G., Allman, M., Capone, G., DeLeon, I., Maslen, C.,... Nadelet, L. (2010). Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome by Edgin and colleagues. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1-16.
- Engidawork, E. y Lubec, G. (2003). Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *Journal of Neurochemistry*, 84, 895-904.
- Eroglu, C. (2009). The role of astrocyte-secreted matrix cellular proteins in central nervous system development and function. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 3, 167-176.
- Esemuede, N., Lee, T., Pierre-Paul, D., Sumpio, B. y Gahtan, V. (2004). The role of thrombospondin-1 in Human Disease. *Journal of Surgical Research*, 122, 135-142.
- Fidler, D. (2005). The Emerging Down Syndrome Behavioral Phenotype in Early Childhood, implications for practice. *Infants & Young Children*, 18(2), 86-103.
- Fidler, D. y Nadel, L. (2007). Education and Children with Down Syndrome: Neuroscience, Development, and Intervention. *Mental retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13, 262-271.
- Fillman, S., Sinclair, D., Fung, S., Webster, M. y Weickert, S. (2014). Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 1-10.
- Flores, J. (2009). Características de comorbilidad en los diferentes subtipos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Psicothema*, 21(4), 592-597.
- Flórez, J. (2011). La atención temprana en el síndrome de Down: bases neurobiológicas. *XXI Curso Básico sobre Síndrome de Down de Cantabria Santander*, 11-12.
- García, O., Torres, M., Helguera, P., Coskun, P. y Busciglio, J. (2010). A role for Thrombospondin-1 Deficits in Astrocyte-Mediated Spine and Synaptic Pathology in Down's Syndrome. *PLoS One*, 5(12), 1-12.
- Garduño-Zarazúa, L., Giammatteo, L., Kofman-Epstein, S. y Cervantes, A. (2013). Prevalencia de mosaicismo para la trisomía 21 y análisis de las variantes citogenéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome de Down. Revisión de 24 años (1986-2010) del Servicio de Genética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 70(1), 31-37.
- Gunn, D. y Jarrold, C. (2004). Raven's matrices performance in Down syndrome: Evidence of unusual errors. *Research in Developmental Disabilities*, 25, 443-447.
- Hassold, T. y Sherman, S. (2000). Down syndrome: genetic recombination and the origin of extra chromosome 21. *Clinical Genetics*, 57, 95-100.
- Hattori, M., Fujiyama, A., Taylor, T., Watanabe, H., Yada, T., Park, H.-S.,... Yaspo, M. (2000). The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*, 405, 311-319.
- Haydar, T. y Reeves, R. (2012). Trisomy and early brain development. *Trends in Neurosciences*, 35 (2), 81-91.
- Head, E., Powell, D., Gold, B. y Schmitt, F. (2012). Alzheimer's disease in Down syndrome. *European Journal of Neurodegenerative Disease.*, 1(3), 353-364.
- Huang, J., Zhou, L., Wang, H., Luo, J., Zeng, L., Xiong, K. y Chen, D. (2013). Distribution of thrombospondins and their neuronal receptor $\alpha 2\delta 1$ in the rat retina. *Experimental Eye Research*, 111, 36-49.
- Ide, M., Ishii, H., Mukae, H., Iwata, A., Sakamoto, N., Kadota, J. y Kohno, S. (2008). High serum levels of thrombospondin-1 in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Respiratory Medicine*, 102, 1625-1630.

- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (2010). *Las personas con discapacidad en México: una visión al 2010*,
doi:http://www.conadis.gob.mx/doc/contenidos/estadistica_las_personas_con_discapacidad_en_mexico_a_2010.pdf
- Kaminker, P. y Armando, R. (2008). Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 106(3), 249-259.
- Kennedy, M. y Sheridan, C. (1973). Tactile-visual equivalence of shape and slant in brain-damaged and mongoloid children. *Perceptual and Motor Skills*, 34, 983.
- Klein-Tasman, B. y Janke, K. (2010). *Principles and Practice of Lifespan Developmental Neuropsychology. Intellectual disabilities*. Cambridge University Press: Editorial S. E. Hunter and J. Donders.
- Kobal, J., Lovrecic, L. y Peterlin, B. (2012). Biomarkers for Huntington's Disease. *Huntington's Disease-Core Concepts and Current Advances, Ed. INTECH*.
- Kurt, M., Kafa, M., Dierssen, M. y Davies, D. (2004). Deficits of neuronal density in CA1 and synaptic density in the dentate gyrus, CA3 and CA1, in a mouse model of Down Syndrome. *Brain Research*, 1022, 101-109.
- Lam, V., Albrecht, M., Takechi, R., Giles, C., James, A., Foster, J. y Mamo, J. (2013). The serum concentration of the calcium binding protein S100B is positively associated with cognitive performance in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 1-6.
- Lam, V., Albrecht, A., Takechi, R., Heidari-Nejad, S, Foster, J. y Mamo, J. (2014). Neuropsychological Performance Is Positively Associated with Plasma Albumin in Healthy Adults. *Neuropsychobiology*, 69, 31-38.
- Levenga J. y Willemsen R., (2012). Perturbation of dendritic protrusions in intellectual disability. *Progress in Brain Research*, 197, 153-168.
- Liauw J., Hoang, S., Choi, M., Eroglu, C., Choi, M., Sun, G.,... Steinberg, K. (2008). Thrombospondins 1 and 2 are necessary for synaptic plasticity and functional recovery after stroke, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1-11.
- Lin, T., Kim, G., Chen, J., Cheung, W., He, Y. y Hsu, C. (2003). Differential regulation of thrombospondin-1 and thrombospondin-2 after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Stroke*, 34, 177-186.
- Liu, M., Akinyi, L., Scharf, D., Mo, J., Larner, S., Muller, U.,... Wang, K. (2010). Ubiquitin C-terminal Hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats. *European Journal of Neuroscience*, 31, 722-732.
- Liu, M., Gao, J., Zhang, Y., Li, P., Wang, H., Ren, X., y Li, C. (2015). Serum levels of TSP-1, NF-kB, and TGF-β1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation, *Clinical Endocrinology*, 83(6), 913-922.
- Lott, I. y Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Neurology*, 9, 623-633.
- Lu, L., Guo, H., Peng, Y., Xun, G., Liu, Y., Xiong, Z.,... Xia, K. (2014). Common and rare variants of the THBS1 gene associated with the risk for autism. *Psychiatric Genetics*, 24(6), 335-340.
- Lu, Z. y Kipnis, J. (2010). Thrombospondin 1-a key astrocyte-derived neurogenic factor. *FASEB*, 24, 1925-1934.

- Mandal, A. (2014). Historia de Síndrome de Down. doi: <http://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-History> (Spanish).aspx
- Manga, D. y Fournier, C. (1997). *Neuropsicología Clínica Infantil. Estudio de casos en edad escolar*. España: Editorial Universitas.
- McCarron, M., McCallion, P., Reilly, E. y Mulryan, N. (2014). A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58, 61-70.
- Menghini, D., Costanzo, F. y Vicari, S. (2011). Relationship Between Brain and Cognitive Processes in Down Syndrome. *Behavior Genetics*, 41, 381-393.
- Momeni, N., Bergquist, J., Brudin, L., Behnia, F., Sivberg, B., Joghataei, M. y Persson, B. (2012). A novel blood-based biomarker for detection of autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2, 1-7.
- Montoya, J., Satizábal, J. García, F. y Sánchez, A. (2008). Perspectiva y comprensión bioquímica del síndrome de Down. *El Hombre y la Máquina*, 30, 118-129.
- Mosher, D. (1990). Physiology of thrombospondin. *Annual Reviews*, 41, 85-97.
- Moss, J., Richards, C., Nelson, L. y Oliver, C., (2013). Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism*, 7(4), 390-404.
- Nadel, L. (2003). Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes, Brain and Behavior*, 2, 156-166.
- Nelson, C., Monk, C., Lin, J., Carver, L., Thomas, K. y Truwit, C. (2000). Functional neuroanatomy of spatial working memory in children. *Developmental Psychology*, 36(1), 109-116.
- Nielson, K., Cummings, B. y Cotman, C. (1998). Constructional apraxia in Alzheimer disease correlates with neuritic neuropathology in occipital cortex. *Brain Research*, 25(2), 284-293.
- Noble, J. (1998). Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening. *Journal of Medical Screening*, 5, 172-177.
- O'Shea, K., Liu, L., Kinnunen, L. y Dixit, V. (1991). Role of Extracellular Matrix Protein Thrombospondin in the Early Development of the Mouse Embryo. *The Journal of Cell Biology*, 11(6), 2713-2723.
- Osterhout, L. y Holcomb, P. (1992). Thrombospondin promotes process outgrowth in neurons from the peripheral and central nervous systems. *Developmental Biology*, 150 (2), 256-265.
- Palomares, E., Campos, P., Ostrosky, F., Tirado, E. y Mendieta, D. (2010). Evaluación de funciones cognitivas: atención y memoria en pacientes con trastorno de pánico. *Salud Mental*, 33(6), 481-488.
- Paterson, S., Girelli, L., Butterworth, B. y Karmiloff-Smith, A. (2006). Are numerical impairments syndrome specific? Evidence from Williams syndrome and Down's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), 190-204.
- Pérez, L., Beltrán, J. y Sánchez, E. (2006). Un programa de entrenamiento para la mejora de los déficits de memoria en personas con síndrome de Down. *Psicothema*, 18(3), 531-536.
- Pinter, J., Eliez, S., Schmitt, J., Capone, G. y Reiss, A. (2001). Neuroanatomy of Down syndrome: A High-Resolution MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1659-1665.
- Pueschel, S. (1987). *New perspectives on Down Syndrome*. Editorial: Paul H Brookes.

- Rachidi, M. y Lopes, C. (2008). Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: A consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *European Journal of Pediatric Neurology*, 12, 168-182.
- Ramírez, M., Ostrosky, F. y Rosa, N. (2010). Relevancia de las pruebas neuropsicológicas de atención y memoria en el traumatismo craneoencefálico. *Revista Mexicana de Psicología*, 27(2), 301-308.
- Raugi, G., Olerud, J. y Gown, A. (1987). Thrombospondin in Early Human Wound Tissue. *The Journal of Investigative Dermatology*, 89(6), 551-554.
- Reyes-Aragón, C., Rodríguez, M., Sánchez, A. y Gutiérrez, K. (2013). Utilidad de un programa de rehabilitación neuropsicológica de la memoria en daño cerebral adquirido. *Liberabit*, 19(2), 181-194.
- Risher, W. y Eroglu, C. (2012). Thrombospondins as key regulators of synaptogenesis in the central nervous system. *Matrix Biology*, 31, 170-177.
- Rodríguez, L., De la Vega, I., Torrijos, S., Barabash, A., Ancin, I., Peláez, J.,... Cabranes, J. (2012). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40,5, 257-265.
- Roizen, N. y Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *The Lancet*, 361, 1281-1289.
- Rondal, J. (2006). Dificultades del lenguaje en el síndrome de Down: Perspectiva a lo largo de la vida y principios de intervención. *Revista Síndrome de Down*, 23, 120-128.
- Roper, R. y Reeves, R. (2006). Comprender el fundamento de los fenotipos del síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*, 23, 59-67.
- Ruiz, E. (2001). *Evaluación de la capacidad intelectual en personas con Síndrome de Down*. Fundación Síndrome de Down de Cantabria Santander, España. Recuperado de: <http://downcantabria.com/artículoP1.htm>
- Sánchez, A., Arévalo, K., Vallecilla, M., Quijano, M. y Arabia, J. (2014). La memoria audio-verbal en adultos mayores con deterioro cognitivo leve y un grupo control. *Revista CES Psicología*, 7, 35-47.
- Schupf, N., Patel, B., Silverman, W., Zigman, W., Zhong, N., Tycko, B.,... Mayeux, R. (2001). Elevated plasma amyloid β -peptide 1-42 and onset of dementia in adults with Down syndrome. *Neuroscience Letters*, 301, 199-203.
- Sherer, T. (2011). Biomarkers for Parkinson's Disease. *Science Translational Medicine*, 3, 1-5.
- Silva, M. y Kleinhans, A. (2006). Procesos cognitivos e plasticidade cerebral na síndrome de Down. *Revista Brasileira de Educação Especial*, 12(1), 123-138.
- Simon, N., McNamara, K., Chow, C., Maser, R., Papakostas, G., Pollack, M.,... Wong, K. (2008). A detail examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 3, 230-233.
- Smadja, D., d'Audigier, C., Biéche, I., Evrard, S., Mauge, L., Dias, J.,... Gaussem, P. (2014). Thrombospondin-1 is a plasmatic marker of peripheral arterial disease that modulates endothelial progenitor cell angiogenic properties. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 551-559.
- Starlinger, P., Haegele, S., Wanek, D., Zikeli, S., Schauer, D., Alidzanovic, L.,... Brostjan, C. (2015). Plasma thrombospondin 1 as a predictor of postoperative liver dysfunction. *British Journal of Surgery*, 102(7), 826-836.
- Su C., Chen C., Wuang Y., Lin Y. y Wu Y., (2008). Neuropsychological predictors of everyday functioning in adults with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(1), 18-29.
- Tomioka, R. y Matsui, M. (2013). Biomarkers for Multiple Sclerosis. *Internal Medicine*, 53, 361-365.

- Üstündag, M., Orak, M., Güloğlu, C., Tamam, Y., Sayhan M. y Kale, E. (2011). The Role of Serum Osteoprotegerin and S-100 Protein Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke: determination of stroke subtype, severity and mortality. *Journal of International Medical Research*, 39, 1-9.
- Verdejo-García, A. y Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235.
- Vicari, S. (2006). Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behavior Genetics*, 36, 355-364.
- Vicari, S., Marotta, L. y Carlesimo, G. (2004). Verbal short-term memory in Down's syndrome: an articulatory loop deficit?. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 80-92.
- Wang, J., Jin, G., Yuan, Z., Yu, X., Li, J., Qiu, T. y Dai, R. (2015). Plasma Thrombospondin-1 and clinical outcomes in traumatic brain injury, *Acta Neurológica Scandinavica*, doi: 10.1111/ane.12528.
- Wisniewski, K. (1990). Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, 7, 274-281.
- Xu, J., Xiao, N. y Xia, J. (2010). Thrombospondin 1 accelerates synaptogenesis in hippocampal neurons through neuroligin 1. *Nature Neuroscience*, 13(1), 22-24.
- Yamashita, Y., Kurohiji, T., Tuszynski, G., Sakai, T. y Shirakusa, T. (1998). Plasma Thrombospondin Levels in Patients with Colorectal Carcinoma. *Cancer*, 82(4), 632-638.
- Ypsilanti, A. y Grouios, G. (2008). Linguistic profile of individuals with Down syndrome: comparing the linguistic performance of three developmental disorders. *Child Neuropsychology*, 14, 148-170.
- Yu, C-S., Kuo, C-L., Huang, C-S., Chang, C-S., Wu, S-L., Su, S-L. y Liu, C-S. (2012). Endogenous granulocyte colony-stimulating factor: a biomarker in acute ischemic stroke. *Biomarkers*, 17, 319-324.
- Zafeiriou, D. Ververi, A., Dafoulis, V., Kalyva, E. y Vargiami, E. (2013). Autism spectrum disorders: the quest for genetic syndromes. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics*, 1-40.
- Zigman, W. (2013). Atypical Aging in Down syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 18, 51-67.
- Zis, P., McHugh, P., McQuillin, A., Praticó, D., Dickinson, M., Shende, S.,... Strydom, A. (2014). Memory decline in Down syndrome and its relationship to iPF2alpha, a urinary marker of oxidative stress. *Plos One*, 9(6), 1-6.
- Žitňanová, I., Korytár, P., Sobotová, H., Horáková, L., Šustrová, M., Pueschel, S. y Ďuračková, Z. (2006). Markers of oxidative stress in children with Down syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(3), 306-310.

