



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA  
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

NEURODESARROLLO DE LA MEMORIA DE TRABAJO  
EN NIÑOS CON  
ANTECEDENTE DE LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR  
EN TERAPIA NEUROHABILITATORIA Y NIÑOS SANOS

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:  
MARÍA LUISA GARCÍA GOMAR

TUTOR PRINCIPAL  
DR. ROBERTO AGUSTÍN PRADO ALCALÁ  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR  
DR. MARIO RODRÍGUEZ CAMACHO  
DRA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA  
DR. LUIS CONCHA LOYOLA  
DRA. THALÍA HARMONY BAILLET  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

MÉXICO, D. F. ABRIL 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

CONACYT (CVU/Becario) 227446/210414

Programa de Maestría y Doctorado en Psicología UNAM

Miembros de mi comité tutor:

Dr. Roberto Prado

Dr. Mario Rodríguez

Dra. Guillermina Yañez

Dr. Luis Concha

Dra. Thalía Harmony

Dr. Efraín Santiago Rodríguez

Dra. Elena Juarez y Psic. Erika Cruz gracias por su valioso trabajo en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo.

Familias que participaron en esta investigación.

Papa, hermana, esposo gracias por motivarme para concluir este trabajo después de tantas adversidades.

## DEDICATORIAS

A los maravillosos hombres de mi vida

Mi hijo Victor Moisés: por ser lo mejor que me ha dado la vida, por ser ilusión, esperanza, amor, por enseñarme y por ser mi vida misma.

No te puedo engañar.

Decir que se mas de lo que es.

Todo lo hago por cuidarte.

Eso es mi mayor preocupación.

Algún día quizás,

Podré ayudarte en algo.

Sera mi regalo que te puedo dar.....

Mi esposo Agustín Negrete: por tu esfuerzo, por nuestro amor, por nuestra familia, y por ser mi inspiración.

Y morirme contigo si te matas

Y matarme contigo si te mueres

Porque el amor cuando no muere mata

Porque amores que matan nunca mueren

Mi padre Moisés García: por ser mi maestro, mi ejemplo, mi guía y mi apoyo eterno; gracias por tu madurez y por entenderme mejor que nadie.

De todo lo que hemos vivido

recuerda solamente lo mejor

pues por llegar a tus alturas

me tropezaba en el intento cada vez.

Hoy solo quiero agradecerte

cada frase cada instante

que he pasado junto a ti

Todo esto quiero que recuerdes

solo si es que me he ganado ese honor.

A mi mejor amiga

Guadalupe García, por entenderme, por ser, por estar cerca de mí, por tu amor.

*I bet you think I don't know nothing*

*But singing the blues, oh, sister,*

*Have I got news for you, I'm something,*

*I hope you think that you're something too*

*So let me tell you something Sister,*

*Remember your name, No twister*

*Gonna steal your stuff away, my sister...*

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
LISTA DE ABREVIATURAS .....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
I. ANTECEDENTES.....	6
A. DAÑO CEREBRAL PERINATAL.....	6
B. LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR.....	7
1. Neurobiología.....	7
2. Diagnóstico.....	11
3. Secuelas Motoras y Cognoscitivas en niños con Leucomalacia Periventricular.....	13
4. Estrategias Terapéuticas en el manejo del Daño Cerebral Perinatal.....	18
C. MEMORIA.....	22
1. Memoria de Trabajo.....	24
1.1 Circuitos cerebrales de la Memoria de Trabajo ...	26
1.2 Tareas para el estudio de la Memoria de Trabajo.....	29
1.2.1 En primates no humanos.....	29
1.2.2 En adultos humanos.....	31
2.- Neurodesarrollo de la Memoria de Trabajo.....	33
2.1 Desarrollo del Lóbulo Frontal.....	33
2.2 Tareas clásicas en el estudio de la Memoria de Trabajo en niños.....	34
2.2.1 Tarea de respuesta demorada .....	35
2.2.2 Tarea A no B .....	37
2.2.3 Bases neuronales de la tarea de respuesta demorada.....	37
2.3 Capacidad de memoria de trabajo en niños.....	38
D. ELECTROENCEFALOGRAMA.....	41
1. Modificaciones del EEG en el Neurodesarrollo Normal.....	44
2. Modificaciones del EEG en la Leucomalacia Periventricular .....	45
3. Analisis Cuantitativo del EEG .....	46
E. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DURANTE TAREAS DE MEMORIA DE TRABAJO.....	48
1. En adultos.....	48
2. En Niños.....	53
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	54
III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	55

IV. HIPÓTESIS.....	56
V. OBJETIVOS.....	57
VI. MATERIAL Y MÉTODO.....	58
A. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	58
B. SUJETOS.....	60
C. PROCEDIMIENTO.....	62
D. MATERIAL.....	65
E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	66
VII. RESULTADOS .....	67
A. RESULTADOS CONDUCTUALES.....	67
B. ESPECTROS DE POTENCIA DEL EEG.....	69
1. Resultados ANOVA Global .....	69
2. Análisis post-hoc de la diferencia entre grupos .....	71
3. Análisis post-hoc de la diferencia entre condiciones.....	73
4. Interacciones .....	77
VIII. DISCUSIÓN .....	80
IX. CONCLUSIONES .....	86
X. BIBLIOGRAFÍA.....	97
APÉNDICE .....	102

## RESUMEN

La leucomalacia periventricular (LPV) se define como el daño a la sustancia blanca aunque también se ha reportado daño a estructuras de la sustancia gris como el núcleo dorsomedial del tálamo. Ésta estructura se ha asociado con procesos de memoria de trabajo (MT). El objetivo del presente trabajo fue comparar la ejecución conductual y el espectro de frecuencia del EEG durante una tarea de memoria visuoespacial en niños con antecedente de LPV y niños sanos. El espectro de frecuencia del EEG se analizó durante tres condiciones: línea base, atención y memoria de trabajo. El número de respuestas correctas fue mayor en el grupo de sanos ( $20.5 \pm 5.0$ ) en comparación con el grupo de niños con LPV ( $16.1 \pm 3.9$ ) ( $p = 0.04$ ). Se encontraron diferencias significativas por grupo y por condición en la frecuencia 1.95 Hz sobre regiones temporales derechas y de 7.03 a 7.42 Hz sobre regiones frontales derechas con incrementos de potencia solo para el grupo de sanos durante la condición de MT. Se concluye que los niños con LPV presentan problemas de MT visuoespacial y un patrón muy distinto de incrementos de potencia en comparación con el grupo de sanos, caracterizado por un incremento de potencia de frecuencias bajas y una red de MT poco especializada.

## ABSTRACT

Periventricular Leukomalacia (PVL) affects white matter, but grey matter injuries have also been reported, particularly in the dorsomedial nucleus. This structure has been related to working memory (WM) processes. The aim of this study was to compare behavioral performances and EEG power spectra during a visuospatial working memory task (VSWMT) of toddlers with a history of PVL and healthy toddlers. The EEG absolute power was analyzed during three conditions: baseline, attention and WM. The number of correct responses was higher in the healthy group ( $20.5 \pm 5.0$ ) compared to the PVL group ( $16.1 \pm 3.9$ ) ( $p = 0.04$ ). There were significant differences by group and by condition in 1.95 Hz over right temporal regions and from 7.03 to 7.42 Hz over right frontal regions with power increases only for healthy group and during WM. This study provides evidence that PVL toddlers have visuospatial WM deficits and a very different pattern of absolute power increases compared to a healthy group of toddlers, with greater absolute power in the low frequency range and widespread neuronal networks in the WM retention phase.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMPA	ácido $\alpha$ -amino-3-hydroxi-5-methyl-4-isoxazola-propionato
AMS	Área Motora Suplementaria
BSID	Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley
CCA	Corteza Cingulada Anterior
CDA	Coeficiente de Difusión Aparente
CPF	Corteza Prefrontal
CPF DL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
CPF VL	Corteza Prefrontal Ventrolateral
DCP	Daño Cerebral Perinatal
DRT	Delayed Response Task (Tarea de Respuesta Demorada)
DMS	Delayed Matched to Sample (Tarea de demora y apareo a la muestra)
DTI	Diffusion Tensor Imaging (Imagen de tensor de difusión)
DWI	Diffusion Weighted Imaging (Imagen sensible a difusión)
EEG	Electroencefalograma
EEGi	Electroencefalograma Intracraneal
EEGq	Electroencefalograma cuantitativo
FA	Fractional Anisotropy (Fracción de Anisotropía)
FM	Frecuencia Media del EEG
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
IRMf	Resonancia Magnética Funcional
LPV	Leucomalacia Periventricular



MDI	Mental Developmental Index
MEG	Magnetoencefalograma
MIST	Memory for Ignored Speech Task (Tarea de memoria para el habla ignorada)
MT	Memoria de Trabajo
NDM	Núcleo dorsomedial
PA	Potencia Absoluta del EEG
PDI	Índice de Desarrollo Motor
PR	Potencia Relativa del EEG
PCI	Parálisis Cerebral Infantil
Pre-OL	Precursores de Oligodendrocitos
PRE	Potenciales Relacionados con Eventos
RFT	Random Field Theory
RMST	Running Memory Span Task (Tarea de capacidad de memoria continua)
SNC	Sistema Nervioso Central
TEP	Tomografía por Emisión de Positrones
USG	Ultrasonograma
VACT	Visual-Array Comparison Task (Tarea de comparación de conjuntos visuales)
$\mu\text{V}$	Microvolts

## INTRODUCCIÓN

El Daño Cerebral Perinatal (DCP) se define como la alteración anatómica y funcional del sistema nervioso central (SNC) que ocurre a partir de la semana 20 de gestación hasta los 28 días de vida posnatal y provoca alteraciones y secuelas motoras, visuales, auditivas, del lenguaje y cognoscitivas (Santiago-Rodríguez et al., 2005; Folkerth, 2007). En México, la incidencia de la encefalopatía hipóxico isquémica, un tipo de DCP, va del 0.3 al 1.8 % (Moncayo y García, 2003). La principal entidad del DCP en los niños prematuros es la Leucomalacia Periventricular (LPV) (Jensen, 2006).

La LPV se define como un daño a la sustancia blanca que cursa con destrucción de los precursores de los oligodendrocitos (pre-OL) a causa de radicales libres, provocando así alteraciones en la mielinización. La LPV es importante en la génesis de alteraciones motoras, tales como la Parálisis Cerebral Infantil (PCI), visuales (Ricci et al., 2006), cognoscitivas y conductuales (Volpe, 2001b).

Los procesos de mielinización son esenciales para una adecuada conectividad funcional de las fibras ascendentes y descendentes. (corticofugales y córticocorticales de asociación), necesarias en el funcionamiento de diversos procesos cognoscitivos y motores. Además, en niños prematuros con LPV se ha observado una reducción en los volúmenes corticales en estructuras de la sustancia gris tales como la corteza cerebral, el tálamo y el núcleo caudado (Zubiaurre-Elorza et al., 2011). Los procesos cognoscitivos requieren del adecuado funcionamiento de la conectividad de las diversas regiones corticales, así como de la integridad de la sustancia gris. De ahí que una de las consecuencias principales de la LPV sean las alteraciones cognoscitivas. Por otra parte, diversos factores de riesgo perinatal como el bajo peso al nacer, la hemorragia intraventricular y la necesidad de ventilación asistida se han asociado con problemas en las habilidades escolares (Bylund et al., 2000).

La Memoria de Trabajo (MT) es uno de los procesos cognoscitivos más importantes y depende de conexiones recíprocas entre el núcleo dorsomedial del tálamo y la corteza frontal, entre otras conexiones (Mesulam, 2000). La MT se define como un subsistema de la memoria de corto plazo responsable de la

retención de la información por breves periodos de tiempo, para su posterior manipulación (Baddeley y Hitch, 1974). La MT es un proceso cognoscitivo fundamental para el desarrollo cognoscitivo global y el adecuado desempeño de las habilidades escolares (Wolke y Meyer, 1999).

No existen reportes previos que describan alteraciones de MT en niños con antecedente de LPV. Sin embargo, se espera que éstos presenten alteraciones en la MT ya que se han observado volúmenes talámicos reducidos y gliosis en el nucleo dorsomedial del tálamo, relacionado con la MT, como se mencionó anteriormente.

Por otra parte, se ha demostrado que los niños prematuros presentan alteraciones en la MT caracterizadas por problemas de codificación de la información (Woodward, Edgin, Thomson e Inder, 2005).

Así, el objetivo del presente trabajo es describir las alteraciones conductuales y de la actividad eléctrica cerebral asociada a una tarea de MT en niños con antecedente de LPV en terapia neurohabilitatoria, y compararlas con el desempeño conductual y actividad eléctrica cerebral de niños sanos. Los conocimientos generados en esta investigación podrían ayudar a diseñar estrategias de intervención, con el fin de rehabilitar a niños con antecedente de LPV y contribuir a reducir los problemas en su desempeño escolar.

## **I. ANTECEDENTES**

### **A. DAÑO CEREBRAL PERINATAL**

El Daño Cerebral Perinatal (DCP) es una alteración anatómica y funcional del sistema nervioso central (SNC) que ocurre a partir de la semana 20 de gestación hasta los 28 días de vida posnatal (Folkerth, 2007) y provoca alteraciones y secuelas motoras, visuales, auditivas, del lenguaje y cognoscitivas (Santiago-Rodríguez et al., 2005).

El DCP puede presentarse en niños prematuros o a término y las consecuencias del daño cerebral son distintas para estas dos poblaciones. La hipoxia y la isquemia son dos de las causas más comunes de DCP. En los niños prematuros hay riesgo de presentar hipoxia o isquemia debido a inmadurez pulmonar, hipocapnia, hipoxia sistémica o insuficiencia cardiovascular. En los niños a término la hipoxia o isquemia pueden ser secundarias a asfixia al nacimiento, dificultad respiratoria o anomalías cardíacas congénitas (Volpe, 2001a).

Una de las entidades más frecuentes del DCP en prematuros es la leucomalacia periventricular (LPV), con daño fundamentalmente de la sustancia blanca. Frecuentemente se acompaña de daño neuronal y axonal, afectando a la sustancia blanca, tálamo, ganglios basales, corteza cerebral, tallo cerebral y cerebelo. La LPV junto con el daño neuronal y axonal ocurre en el 50% de los niños con muy bajo peso al nacer. En segundo lugar, se presenta la hemorragia de la matriz germinal e intraventricular, una entidad menos común en los prematuros que se presenta en el 5% de los niños con muy bajo peso al nacer (Volpe, 2009).

Los niños a término que sufren hipoxia-isquemia perinatal presentan un mayor daño en la sustancia gris por una necrosis cortical lo que da lugar a encefalopatía hipóxica, crisis epilépticas neonatales y enfermedad vascular cerebral (Volpe, 2001a; Jensen, 2006).

En México la incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica, un tipo de DCP, va del 0.3 al 1.8 % y es considerado uno de los problemas de salud pública más relevantes (Moncayo y García, 2003).

## **B. LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR**

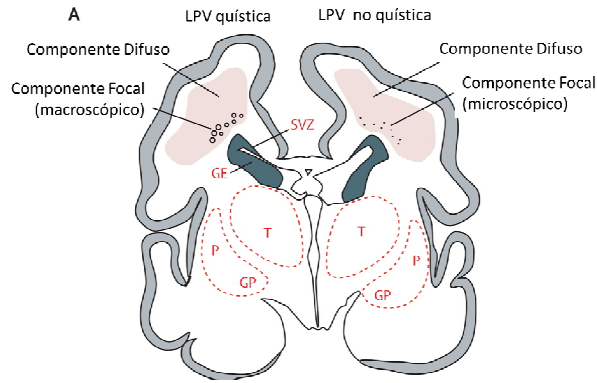
En el año de 1962 Banker y Larroche describieron cambios histopatológicos en la sustancia blanca de niños prematuros. Estos cambios se caracterizaban por coagulación y necrosis, seguidos de actividad intensa de macrófagos que culminaba con la aparición de quistes. A ésta enfermedad la denominaron LPV. La LPV es la necrosis de la sustancia blanca periventricular con una distribución característica (Volpe, 2001b). Ocurre generalmente en niños prematuros de entre 24 a 32 semanas de gestación (Kinney y Back, 1998). Sin embargo, también existen reportes de LPV en niños a término causada por hipoxia perinatal o anomalías cromosómicas (Sie et al., 2000; Garcia-Cazorla et al., 2004).

La sustancia blanca de los niños prematuros se encuentra poco vascularizada y contiene preoligodendrocitos que son muy sensibles a la isquemia y la infección (Volpe, 2001b).

La LPV puede dividirse en dos componentes: focal y difuso (Figura 1). La forma más severa de LPV es la focal en la cual existe una necrosis localizada de todos los elementos celulares en la profundidad de la sustancia blanca periventricular. La necrosis puede ser macroscópica y evolucionar a múltiples lesiones quísticas, condición conocida como LPV quística. Este tipo de lesión se observa en menos del 5% de los niños con muy bajo peso al nacer. Son más comunes las lesiones microscópicas que evolucionan a cicatrices gliales no observables por neuroimagen. Esta forma de LPV se da en la mayoría de casos y se denomina LPV no quística. Esta segunda forma de LPV es más difusa en la sustancia blanca y presenta inicialmente una disminución en los precursores de los oligodendrocitos seguida por astrogliosis y microgliosis. Las secuelas tardías en estos niños son problemas en la mielinización y ventriculomegalia (Volpe, 2009; Volpe, 2001b).

### **1.- Neurobiología**

Existen tres factores principales dentro de la patogénesis de la LPV: dos de estos relacionados a la presencia de isquemia cerebral y el tercero con la vulnerabilidad de los precursores de los oligodendrocitos (pre-OL) a la isquemia.



**Figura 1.** Tipos de LPV con sus componentes focal y difuso. Zona subventricular (SVZ), eminencia ganglionica (GE), tálamo (T), putamen (P) y globo pálido (GP). Modificado de Volpe (2009).

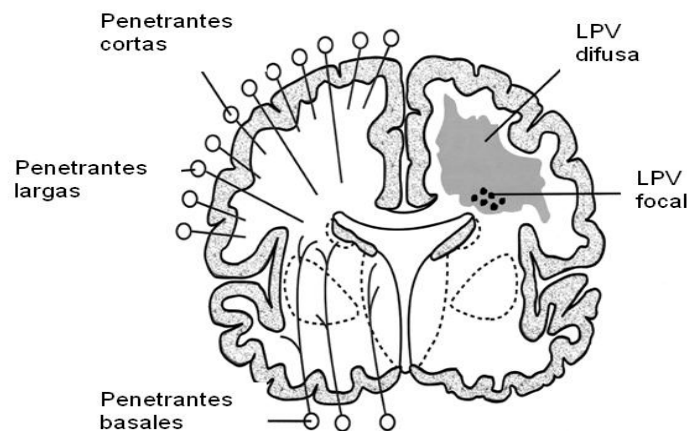
### a) Factores fisiológicos de la anatomía vascular

El desarrollo del suministro vascular de la sustancia blanca está dado por las arterias penetrantes largas y cortas y se relaciona con los tipos focal y difuso. La LPV focal ocurre principalmente en las zonas donde terminan las arterias penetrantes largas, ya que los campos distales de estas arterias no están completamente desarrollados en el niño prematuro. Esto genera una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, provocando isquemia severa y muerte de casi todos los elementos celulares relacionados. Por su parte, la LPV difusa ocurre principalmente en las zonas donde terminan las arterias penetrantes cortas. Esto genera reducción en el flujo sanguíneo cerebral, isquemia moderada y muerte específica de los pre-OL particularmente en las regiones donde terminan dichas arterias (Figura 2) (Volpe, 2001b). A este respecto, estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) han mostrado un bajo flujo sanguíneo cerebral en la sustancia blanca del niño prematuro (Altman, Powers, Perlman, Herscovitch, Volpe y Volpe 1988).

### b) Alteraciones en la autorregulación cerebro-vascular

En la génesis de la reducción del flujo sanguíneo cerebral y la isquemia existe de fondo un problema en la autorregulación cerebro-vascular en los niños con ventilación asistida. Estos niños tienen una circulación cerebral pasiva, así como una presión y flujo sanguíneo disminuidos lo que da como resultado la isquemia.

Se sabe que los niños prematuros tienen altas probabilidades de presentar problemas en los mecanismos de autorregulación cerebro-vascular. El niño maduro y el adulto, cuentan con un mecanismo de autorregulación intacto en el que el flujo sanguíneo cerebral permanece constante pese a variaciones en la presión sanguínea. El mecanismo subyacente es la dilatación de las arterias cuando hay disminución en la presión sanguínea y constricción cuando se presentan incrementos (Volpe, 2001b). Anteriormente, la relación de alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y la presencia de LPV se fundamentaba en estudios de correlación entre la incidencia de LPV y lesiones neonatales que causan isquemia tales como: hipotensión, hipocapnia, etc. (Volpe, 2001b).



**Figura 2.** Sección coronal del cerebro con los tipos de LPV difusa y focal y las arterias penetrantes cortas y largas a la sustancia blanca. Modificado de Volpe (2001b).

### c) Vulnerabilidad de los pre-OL

Existe evidencia directa de un incremento de los radicales libres de oxígeno durante la hipoxia y la isquemia en el cerebro en desarrollo (Bagenholm, Nilsson, Gotborg y Kjellmer, 1998). En estudios *in vitro*, en cultivos de pre-OL se ha observado que estos son extremadamente vulnerables a la muerte por radicales libres (Yonezawa, Back, Gan, Rosenberg y Volpe, 1996). Modelos experimentales en los que utilizan cerdos neonatos sometidos a hipoxia-isquemia han demostrado muerte apoptótica en la sustancia blanca inmadura (Yue et al., 1997), caracterizada por marginación de la cromatina, condensación nuclear, preservación de la membrana plasmática, fragmentación del ADN oligonucleosomal, etc.

Por otra parte se sabe que la vulnerabilidad de los pre-OL a los radicales libres es dependiente de la maduración, ya que se ha demostrado vulnerabilidad de los oligodendrocitos tempranos no diferenciados (pre-OL) y resistencia de los OL maduros (Back, Gan, Li Rosenberg y Volpe, 1998). Esto se debe a que los pre-OL acumulan radicales libres por un retraso en el desarrollo de enzimas como la glutatión peroxidasa y catalasa. Por lo anterior se considera que el suministro de vitamina E, un antioxidante natural, podría evitar la destrucción de los pre-OL (Volpe, 2001b).

Se sabe que también el glutamato juega un papel importante en la muerte de los pre-OL. En la sustancia blanca sometida a hipoxia-isquemia se presenta un incremento en el glutamato extracelular, producto de la coagulación y necrosis de axones. El glutamato se introduce a las células a través de mecanismos mediados por receptor (receptores tipo AMPA/Kainato a glutamato) así como por mecanismos no mediados por receptor (transportador glutamato-cisteína). Dentro de los pre-OL el glutamato causa depleción de la glutatión peroxidasa promoviendo la muerte por radicales libres (Volpe, 2001b).

Otro factor relacionado con la presencia de LPV en el prematuro es la corioamnionitis, que es la infección del líquido amniótico y de las membranas que lo contienen. Esto causa una respuesta inflamatoria en el feto asociada a la generación de citosinas, que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitando así la entrada de bacterias y citocinas al cerebro, con el consecuente daño y la destrucción de los pre-OL (Yoon, Park y Chaiworapongsa, 2003).

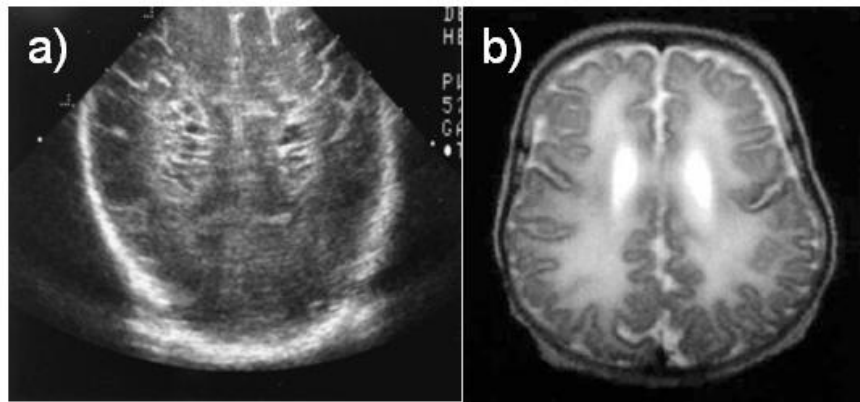
La LPV se acompaña frecuentemente de daño neuronal y axonal, afecta la sustancia blanca (axones y neuronas de la subplaca), tálamo, ganglios basales, corteza cerebral, tallo cerebral y cerebelo. Esta situación ha sido descrita gracias a análisis neuropatológicos y volumétricos de Imagen por Resonancia Magnética (IRM) que han mostrado un volumen disminuido de estructuras cerebrales en niños con muy bajo peso al nacer. De acuerdo a una revisión reciente (Volpe, 2009) al conjunto de LPV y daño neuronal y axonal se le denomina encefalopatía de la prematurez. Los correlatos neuropatológicos de la encefalopatía de la prematurez incluyen diversas lesiones, principalmente LPV y hemorragia de la matriz germinal e intraventricular con infarto hemorrágico periventricular.



Con respecto a la incidencia de la LPV en neonatos prematuros se ha reportado desde un 3 hasta un 50% (Blumenthal, 2004; Inder et al., 2003b; Volpe, 2009). Estas cifras de incidencia dependen del método diagnóstico utilizado. En un estudio realizado en México (Hernández-Cabrera et al., 2008) se reportó una incidencia de LPV del 6.3% en niños prematuros de menos de 2000g de peso, utilizando como herramienta diagnóstica el ultrasonido transfontanelar.

## 2.- Diagnóstico

En 1982 se describió que los quistes de la LPV focal podían ser identificados a través de técnicas de imagen como la ultrasonografía (USG) craneal (Figura 3a) (Hill, Melson, Clarck y Volpe, 1982). Sin embargo, actualmente se sabe que la USG craneal tiene muy baja sensibilidad para la detección de la LPV no quística o difusa para la cual es más útil la IRM (Inder, Anderson, Spencer, Wells y Volpe, 2003a) o el análisis neuropatológico (Folkerth, 2007).



**Figura 3. a)** USG de un caso de LPV quística (Tomado de Perlman, 1998). **b)** Secuencia T2 de IRM de un prematuro mostrando señal intensa excesiva y difusa sobre regiones periventriculares, correspondiente a LPV difusa (Tomado de Counsell y Rutherford, 2002).

Como se mencionó anteriormente, los niños extremadamente prematuros de menos de 26 semanas de gestación presentan isquemia severa que causa una afección difusa, caracterizada por atrofia de la sustancia blanca, ventriculomegalia y pobre desarrollo de la corteza (Ajayi-Obe, Saeed, Cowan, Rutherford y Edwards, 2000). Este daño difuso en la sustancia blanca se puede observar por anomalías en la señal de IRM (Inder et al., 2005), particularmente como una hiperintensidad difusa y excesiva en las secuencias

T2 (Figura 3b) con su correspondiente baja intensidad de la señal en las secuencias T1 de la IRM, usualmente más marcada en la sustancia blanca periventricular. Otros hallazgos con la IRM convencional en niños con LPV son: adelgazamiento de la porción posterior del cuerpo calloso, ensanchamiento de los ventrículos laterales e irregularidad de las paredes ventriculares (Foldmark et al., 1989; citado en Murakami et al., 2008).

Los métodos convencionales como la IRM o el USG craneal son limitados, ya que proveen información de la distribución del daño cerebral y no de los aspectos funcionales del daño. Es por ello que métodos que permiten el registro del daño cerebral en relación a tractos y fibras sensoriales y motoras, son de gran beneficio.

Una técnica útil y recientemente desarrollada es la Imagen por Tensor de Difusión (diffusion tensor imaging, DTI), que caracteriza las propiedades de difusión de agua en cada voxel de la IRM. El tensor de difusión describe un elipsoide y su forma, tamaño y orientación están dados por sus auto-valores y sus auto-vectores. A partir del tensor de difusión se determinan diversas medidas cuantificables como la fracción de anisotropía (FA) o el coeficiente de difusión aparente (CDA), que son sensibles a anomalías microestructurales no observables en la IRM convencional (Huppi et al., 2001).

El CDA es un parámetro cuantitativo del movimiento del agua y una medida más precisa en comparación con la hiperintensidad excesiva y difusa de la sustancia blanca de la IRM convencional. Se ha observado que los valores de CDA son significativamente más altos en los niños prematuros que tienen hiperintensidades difusas y excesivas en las secuencias T2 de la IRM y patología en la sustancia blanca que en los niños prematuros con sustancia blanca normal. Valores altos del CDA pueden ser causados por un aumento en la concentración de agua y una disminución en la restricción del movimiento de agua. Los autores concluyen que estos cambios en la intensidad de la señal son un correlato adecuado de daño biológico en la sustancia blanca (Counsell et al., 2003).

La FA informa el grado de anisotropismo (la existencia de una dirección preferente) de la difusión del agua. En un tejido isotrópico, en el cual la difusión del agua es idéntica en todas las direcciones, la FA será del 0, mientras que su nivel máximo, la unidad, equivale a la difusión del agua solamente existente en

una dirección, y nula en las ortogonales. La FA es un parámetro muy útil para medir la coherencia del tejido, que reviste de particular importancia en la sustancia blanca. En un estudio con niños prematuros, se encontró una FA reducida en el sitio principal de daño a la sustancia blanca en la IRM realizada a las 3 semanas del nacimiento (Huppi et al., 2001). Por otra parte, se han observado valores significativamente más altos de FA en casos de LPV de menor gravedad que no evolucionan a PCI en comparación con casos más graves que sí lo hacen. Los autores sugieren que valores de FA menores a 0.5 son útiles como predictores de una LPV severa (Murakami et al., 2008).

### **3.- Secuelas Motoras y Cognoscitivas en niños con LPV**

El correlato clínico de la LPV difusa no se ha establecido aún; sin embargo, es importante notar que la frecuencia de este trastorno es muy similar a la alta frecuencia (50%) de alteraciones cognoscitivas tardías y alteraciones conductuales en los niños con muy bajo peso al nacer (Inder et al., 2005).

Como se mencionó anteriormente, la LPV ocurre generalmente en niños prematuros de 24 a 32 semanas de gestación (Kinney y Back, 1998). Se ha reportado que, durante la niñez intermedia, los niños nacidos muy prematuramente (antes de las 32 semanas de gestación) tienen un coeficiente intelectual (CI) por debajo de lo esperado para su edad (Peterson et al., 2000), presentan dificultades con el control atencional, problemas de conducta (Hemgren y Persson, 2002), dificultades en la memoria episódica (Briscoe, Gathercole y Marlow, 2001) y en diversos componentes de las funciones ejecutivas (Anderson y Doyle, 2004), incluso estas alteraciones cognoscitivas tienden a perdurar hasta la adolescencia (Rushe et al., 2001).

Otra cuestión importante es que se ha asociado una peor evolución conductual entre niños prematuros con una menor edad gestacional al nacimiento (McCormick, Workman-Daniels y Brooks-Gunn, 1996).

Las alteraciones cognoscitivas en los niños con LPV están directamente relacionadas con el daño tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris. En niños prematuros con LPV, Inder et al. (1999) mostraron una relación entre el daño de la sustancia blanca y una reducción de la sustancia gris cortical, describiendo que los niños prematuros con LPV tenían una gran reducción de volumen de la sustancia gris cortical ( $157.5 \pm 41.5$  ml) en comparación con los

niños prematuros sin LPV ( $211.7 \pm 25.4$  ml) y niños a término sanos ( $218.8 \pm 21.3$  ml).

Una característica importante en las IRM de niños con LPV es el mayor volumen mayor de los ventrículos laterales. Al respecto, en un estudio realizado por Melhelm et al. (2000) se estudiaron los volúmenes de los ventrículos laterales de niños con LPV difusa comparándolos vs sanos. Se evaluó su desarrollo motor y cognoscitivo con las Escalas Bayley y la escala de Inteligencia de Stanford-Binet y se dividió al grupo de LPV en subgrupos de acuerdo a la puntuación en las escalas. Se estratificó a los niños en tres grupos de severidad de las alteraciones motoras: leves (espasticidad), moderadas (diplejia) o severas (cuadriplejia). Las alteraciones cognoscitivas se clasificaron en cuatro grupos de severidad (sin daño, ligero, moderado y severo). Los volúmenes de los ventrículos laterales de los grupos de daño motor moderado y severo fueron significativamente más grandes que los ventrículos laterales del grupo control y el grupo con daño motor ligero. Los ventrículos de todos los grupos con daño cognoscitivo fueron significativamente más grandes que los del grupo control y el grupo sin daño cognoscitivo. Los autores sugieren que la medición de los volúmenes de los ventrículos laterales puede ser usada como un marcador cuantitativo de la severidad del daño clínico o como un predictor de la evolución de los déficits motores y cognoscitivos.

Otro hallazgo importante en estudios de IRM, es una reducción del volumen de estructuras de la sustancia gris subcortical como el tálamo. Lin y et al. (2001) se realizaron secuencias T2 y densidad de protones de IRM de 0.5 Teslas a 29 niños con diagnóstico de LPV de entre 9 y 18 meses de edad corregida. Se clasificó a los niños en tres grupos según su severidad: LPV ligera (pérdida de volumen de la sustancia blanca periventricular, localizada alrededor de la zona del trígono a los cuernos occipitales), LPV moderada (pérdida de sustancia blanca periventricular extendida hacia los ventrículos laterales) y LPV severa (definida como pérdida difusa de la sustancia blanca periventricular extendida hacia los cuernos frontales). Se seleccionaron rebanadas en las cuales se pudieran determinar adecuadamente los márgenes del tálamo (T), núcleo caudado y lentiforme. Se calcularon relaciones de las áreas del tálamo, núcleo caudado, lentiforme y hemisferios cerebrales (HC) con el área del cerebelo (CE). Las relaciones de los HC:CE y del T:CE disminuyeron en proporción a la

severidad de la LPV. Se encontraron relaciones de ambos tálamos significativamente más pequeñas en niños con LPV severa y moderada en comparación con el grupo control. Los autores mencionan que no se usaron valores absolutos del área y volumen del tálamo ya que estos valores difieren demasiado entre individuos, por lo que se eligió usar una relación de cada estructura con el cerebelo.

Hasta ahora se han discutido las alteraciones encontradas en niños con LPV en estudios de neuroimagen, así como su relación con índices generales del desarrollo cognoscitivo como el CI o el índice de desarrollo mental de las Escalas Bayley. A continuación se describirán alteraciones del neurodesarrollo más específicas, particularmente en los rubros de desarrollo del lenguaje, desarrollo de la función visual, atención y MT.

En cuanto al lenguaje, se han descrito alteraciones en la habituación ante estímulos auditivos complejos a las 46 semanas de edad post-concepcional que implicarán problemas en la adquisición de lenguaje a los 14 meses de edad corregida (Avecilla-Ramírez et al., 2011).

Con respecto a las disfunciones visuales, se ha descrito que niños con antecedente de LPV a término de entre 42 y 50 semanas de edad post-concepcional presentan problemas de habituación visual. A la edad de 51 a 58 semanas de edad postconcepcional ya presenta habituación ante la presentación repetida de estímulos visuales. Por el contrario, en niños con LPV prematuros la habituación no se presentó. Los autores sugieren un retraso en los mecanismos de habituación visual que deben estar presentes desde el primer mes de vida (González-Frankenberger et al., 2008). Por otra parte, Ricci et al. (2006) trataron de determinar si las anomalías en la función visual estaban relacionadas con hallazgos anormales en el tálamo en la IRM, en 12 niños con LPV quística de entre 1 y 2 años. En 6 de los niños se observaron signos obvios de atrofia talámica en las secuencias T1 y T2 de IRM, además de mostrar anomalías en todas las evaluaciones de la función visual como: movimientos oculares de fijación y seguimiento visual, preferencia visual, campo visual y movimientos sacádicos. Los autores concluyeron que la atrofia talámica puede jugar un papel importante en el desarrollo anormal de la función visual en niños con LPV, ya que el tálamo recibe proyecciones visuales corticotalámicas del área visual 17.

Glass y et al. (2008) desarrollaron dos escalas de 5 puntos para evaluar la respuesta de orientación visual (fijación visual y movimientos conjugados de los ojos) y su relación con el daño a la sustancia blanca, identificado por IRM, en prematuros de menos de 34 semanas de gestación. Una edad gestacional mayor se correlacionó con valores más altos en ambas escalas. La edad gestacional explicó el 55% de la variabilidad de la fijación visual y 43% de la variabilidad en la escala de movimientos conjugados. Los recién nacidos con daño a la sustancia blanca moderado y severo presentaron calificaciones más bajas que sus pares sin daño. Los autores concluyen que el daño a la sustancia blanca afecta la función visual incluso desde antes de la edad corregida a término; sin embargo, de acuerdo a su modelo lineal general, la edad predicha a la cual los niños con daño moderado o severo lleguen al puntaje de 5 en la escala de fijación es 41.8 semanas de gestación y 43 semanas para un puntaje de 5 en la escala de movimientos conjugados. Mientras que los sanos alcanzarán ese puntaje a las 40.2 y 39.9 semanas de edad postconcepcional respectivamente.

En niños con antecedente de LPV, diagnosticados con diplegia espástica y CI normal de 6 a 15 años, Fazzi et al. (2009) encontraron alteraciones en el reconocimiento visual a objetos (70% de la muestra), imaginería visual (70% de la muestra) y memoria visuoespacial (60% de la muestra). En las secuencias T1 y T2 de la IRM no se encontraron alteraciones en la sustancia blanca temporal, parietal u occipital que pudieran explicar estos signos. Los autores sugieren que una disfunción de las áreas de asociación visual de mayor nivel de integración puede explicar la ejecución de estos niños en estas tareas, en las que muestran problemas a nivel de representaciones mentales internas. Alteraciones que pueden estar presentes dentro de una compleja red cerebral, que no necesariamente se observa a través de una imagen estructural de IRM. Estudios con DTI han demostrado diferencias en la organización de las fibras de sustancia blanca en niños prematuros (Nagy et al., 2003), así como disminución volumétricas de la sustancia gris cortical en regiones temporales e incrementos en regiones frontales y parietales en niños prematuros (Kesler et al., 2004). Sin embargo, los correlatos funcionales de esta reestructuración cerebral son difíciles de demostrar. Es posible que a raíz de estos cambios, los niños prematuros utilicen distintas redes de procesamiento de la información

visual, algo que ya se ha sugerido que sucede en el desarrollo del lenguaje (Ment et al., 2006). Finalmente, los autores concluyen que todas estas alteraciones no son estáticas sino procesos continuos que afectan la diferenciación funcional y estructural de la corteza en desarrollo y que pueden influenciar el desarrollo cognoscitivo posterior de los niños afectados. Así, en las encefalopatías de la prematuridad es la reorganización posterior al daño y las consecuencias de esto, más que la lesión original, lo que constituye el mecanismo fisiopatológico más importante de las secuelas neurológicas (Fazzi et al., 2009).

Por otra parte en estudios que utilizan la herramienta del análisis histopatológico, se ha demostrado también daño a la sustancia gris subcortical en niños con LPV. En un estudio neuropatológico posmortem (Ligam et al., 2009) se estudiaron 22 casos de LPV focal o difusa en prematuros de 32 semanas de gestación en promedio y 16 controles sin LPV de 36 semanas de gestación en promedio. Se encontró una mayor incidencia de patología talámica (59%) en los casos de LPV en comparación con el grupo de controles (19%), en particular de los núcleos dorsomedial (NDM) y reticular. La incidencia de gliosis en el núcleo dorsomedial en la LPV fue de 45%, comparada con 13% en el grupo control. Los autores sugieren que la pérdida neuronal en los núcleos del tálamo mencionados es el sustrato neurológico de los volúmenes talámicos reducidos en los niños con LPV en estudios de neuroimagen (Lin et al., 2001; Boardman et al., 2006; Woodward et al., 2006; Thomson et al., y Nosarti et al., 2007; Zubiaurre-Elorza et al., 2011). También, concluyen que el hallazgo de la afección de los núcleos reticular y dorsomedial encontrados en este estudio puede ser particularmente relevante para los problemas en la atención y MT comunes a los sobrevivientes de la prematuridad (Woodward, Edgin, Thompson e Inder, 2005).

La atención depende de un estado de alerta adecuado, mediado en parte por el núcleo reticular, que es el regulador clave de las vías del sistema reticular activador ascendente y que ejerce una influencia global en la modulación de la atención (Mesulam, 2000). El daño al núcleo reticular en la LPV puede entonces interferir con el funcionamiento adecuado del sistema reticular activador ascendente y dar lugar a problemas de atención (Ligam et al., 2009).

En una revisión sobre atención realizada por Weijer-Bergsma, Wijnroks y Jongmans (2009) se concluye que los lactantes prematuros muestran una menor respuesta de orientación de la atención, menor atención sostenida y presentan mayores problemas con la atención ejecutiva al comparar su ejecución con lactantes a término.

La MT depende de conexiones recíprocas entre el NDM y la corteza prefrontal (Mesulam, 2000). Woodward et al. (2005) compararon la ejecución de niños prematuros de  $27.9 \pm 2.4$  semanas de gestación y niños sanos a los 2 años de edad en una tarea de MT de tipo búsqueda A y no B (AB) (Piaget, 1954) con el objetivo de identificar problemas de MT de objetos. Encontraron una peor ejecución de los niños prematuros en comparación con los niños sanos, caracterizada por un mayor tiempo para aprender la instrucción así como para encontrar el objeto, asimismo se encontró una mayor frecuencia de errores no perseverativos que daban cuenta de fallas a nivel de la codificación de la información.

En otro estudio se encontró una peor ejecución en una tarea de MT visuoespacial en niños de 3 y 4 años prematuros con muy bajo peso al nacer en comparación con niños sanos. No se reportó una relación entre la ejecución de los niños prematuros y su peso o edad gestacional al nacimiento por lo que los autores concluyen que la peor ejecución de los prematuros puede deberse más bien al DCP que acompaña a la prematurez (Vicari, Caravale, Carlesimo, Casadei y Allemand, 2004).

En resumen, se puede concluir que los niños prematuros con antecedente de LPV difusa presentan problemas de atención (orientación, atención sostenida y atención ejecutiva), así como una alteración en la codificación de la MT.

#### **4.- Estrategias Terapéuticas en el manejo del Daño Cerebral Perinatal**

Existe un gran número de intervenciones terapéuticas novedosas para el tratamiento de la LPV en modelos experimentales, que se basan en contrarrestar los mecanismos de daño celular a los pre-OL, tales como: antagonistas de receptores de glutamato, inhibidores de activación microglial y la administración de proteínas oligodendrotróficas. De esta forma, un método promisorio como tratamiento de la LPV es la manipulación farmacológica de los



receptores a glutamato en los pre-OL. La excitotoxicidad mediada por receptores de glutamato es un mecanismo de daño hipóxico-isquémico a la sustancia blanca en desarrollo. Se ha demostrado que la administración sistémica de topiramato (fármaco anticonvulsivo que bloquea los receptores AMPA-Kainato a glutamato) inmediatamente después del evento hipóxico en un modelo de LPV en ratas reduce la severidad de muerte periventricular de los pre-OL, disminuyendo los déficits neuromotores subsecuentes (Follet et al., 2004).

Un segundo método potencial para el tratamiento de la LPV es la prevención de la aparición de los radicales libres y mediadores inflamatorios que dañan a los pre-OL. El tratamiento en el tercer trimestre de gestación materna en ratas con el antioxidante y precursor de glutatión N-Acetilcisteína, inhibe la inducción de citocinas proinflamatorias en el SNC y disminuye la pérdida de pre-OL (Paintlia, Paintlia, Barbosa, Singh y Singh, 2004).

Otro fármaco que tiene efectos tróficos en los pre-OL, incrementando su capacidad de resistir el daño oxidativo, excitotóxico e inflamatorio es la eritropoyetina, que antagoniza los efectos tóxicos de los radicales libres en los pre-OL y ha demostrado ser una alternativa terapéutica eficaz en modelos animales de LPV (Kumral et al., 2007).

Se ha sugerido también la administración antenatal de algunos fármacos como el sulfato de magnesio (Marret, Doyle, Crowther y Middleton, 2007) y glucocorticoides (Canterino et al., 2001); sin embargo sus efectos y seguridad son controversiales.

Otra estrategia terapéutica es la hipotermia con enfriamiento cerebral, que se ha propuesto como un tratamiento para reducir daño neuronal secundario a la hipoxia e isquemia perinatal con neuroprotectores a temperaturas cerebrales de 34° C o menores. (Gunn, 2000). Sin embargo estos efectos neuroprotectores resultan controversiales. Existen estudios clínicos controlados que no han demostrado diferencia entre el grupo de niños tratados y no tratados. Sin embargo, se ha demostrado un mejor efecto en niños con encefalopatía con ligeros cambios electroencefalográficos a los 18 meses de edad sometidos a tratamiento con hipotermia y enfriamiento cerebral (Gluckman et al., 2005).

Con los estudios sobre los mecanismos fisiopatológicos de la LPV y del DCP se han podido identificar diversas estrategias neuroprotectoras posibles. Sin embargo, actualmente no existe un tratamiento efectivo y determinante para el daño cerebral perinatal.

Por otra parte, estudios en niños prematuros han demostrado que las intervenciones dinámicas sociales, ambientales y familiares contribuyen a determinar buenos resultados a largo plazo. Una revisión de ensayos controlados de intervenciones del desarrollo tempranas, concluyó que estas mejoran de las habilidades cognoscitivas en la edad preescolar. Las intervenciones consisten principalmente en estimular componentes cognoscitivos, sociales y sensoriomotores en los niños (Spittle, Orton, Doyle y Boyd, 2007).

En modelos animales, este paradigma se refiere como ambiente enriquecido y ha demostrado incrementar la proliferación de células madre en el hipocampo (Kempermann et al., 2002), lo que mejora la memoria y el aprendizaje así como el rendimiento en tareas sensoriales y motoras, en sanos y en modelos de prematuridad (Johansson, 2004). El paradigma experimental de ambiente enriquecido en roedores consiste en poner dentro de su caja objetos con diferente color, textura, olor, forma y tamaño. Los roedores tienen libre acceso a comida, bebida y ejercicio voluntario. La clave de éste paradigma es que los objetos novedosos se cambien con regularidad (Scafidi, Fagel, Ment y Vaccarino, 2009).

Un medio ambiente estimulante y enriquecido, permite cambios estructurales diversos como son: aumento del peso cerebral, del grosor cortical, del tamaño neuronal, de la complejidad dendrítica y de la sinaptogénesis, así como la formación de nuevas neuronas (proceso denominado neurogénesis), de la glía y de vasos sanguíneos (Van Praag, Kempermann y Gage, 2000). Junto a estos cambios anatómicos se registran cambios funcionales favorables. Este efecto, propuesto entre otros por Hebb (1949) y demostrado por Bennet et al. (1964) en ratas de laboratorio, ha continuado estudiándose, y cada vez hay mayor evidencia que apoya que las influencias de la experiencia y del ambiente sobre la función cerebral, pueden extenderse al proceso de recuperación de una lesión.

De ésta forma una de las estrategias terapéuticas que se ha utilizado en lactantes con daño cerebral perinatal es la Terapia Neurohabilitatoria o Neurohabilitación. La Neurohabilitación es un método diagnóstico y terapéutico que se utiliza de manera temprana durante los primeros meses posnatales y que se recomienda en lactantes expuestos a factores de riesgo prenatales y perinatales que pueden desarrollar daño cerebral (Barrera Reséndiz, 2010). La terapia Neurohabilitatoria fue desarrollada en Hungría por el Dr. Ferenc Katona (1988). El método está fundamentado en el concepto de plasticidad del sistema nervioso del recién nacido y del lactante, que es máxima durante los primeros meses posnatales y que disminuye progresivamente con el paso del tiempo, por tanto este es el período crítico de intervención.

La terapia consiste en la repetición de ciertos movimientos y maniobras terapéuticas que se basan en los patrones sensoriomotores del neurodesarrollo propios del ser humano. Tiene la finalidad de favorecer el desarrollo normal y evitar en lo posible la aparición de posturas y movimientos anormales (Katona, 1988). Los movimientos que se realizan se desencadenan como consecuencia de la colocación de la cabeza y el cuerpo en diferentes posiciones que estimulan diversas estructuras encargadas de la planeación, ejecución y control del movimiento, tales como los tractos sensoriomotrices y principalmente el sistema vestibular. Inicialmente, éstos movimientos son controlados por estructuras subcorticales en desarrollo, como los ganglios basales, el sistema reticular y el paleocerebelo; sin embargo, la repetición intensiva permitirá que sean las estructuras corticales las que puedan generar movimientos espontáneos y voluntarios (Barrera Reséndiz, 2010; Porrás Kattz y Harmony, 2007). La terapia de Neurohabilitación se fundamenta principalmente en la activación de sistemas que presentan mielinización y funcionamiento temprano, tales como los sistemas vestibulo-espinal, retículo-espinal, extrapiramidal y el cerebelo (Katona, 1989).

Gracias a la activación repetida de maniobras habilitatorias como la elevación de tronco, sentado al aire, arrastre horizontal, gateo asistido, marcha elemental, etc. (conductas precursoras de los movimientos complejos de sedestación, cambios de postura, arrastre, gateo, marcha, etc.) se logra la maduración e independencia motriz (Katona, 1988; Porrás Kattz y Harmony, 2007).

El método requiere de la participación de la familia y puede ser implementado en cualquier servicio de pediatría dado que no requiere de materiales especiales para su realización (Porras Kattz y Harmony, 2007).

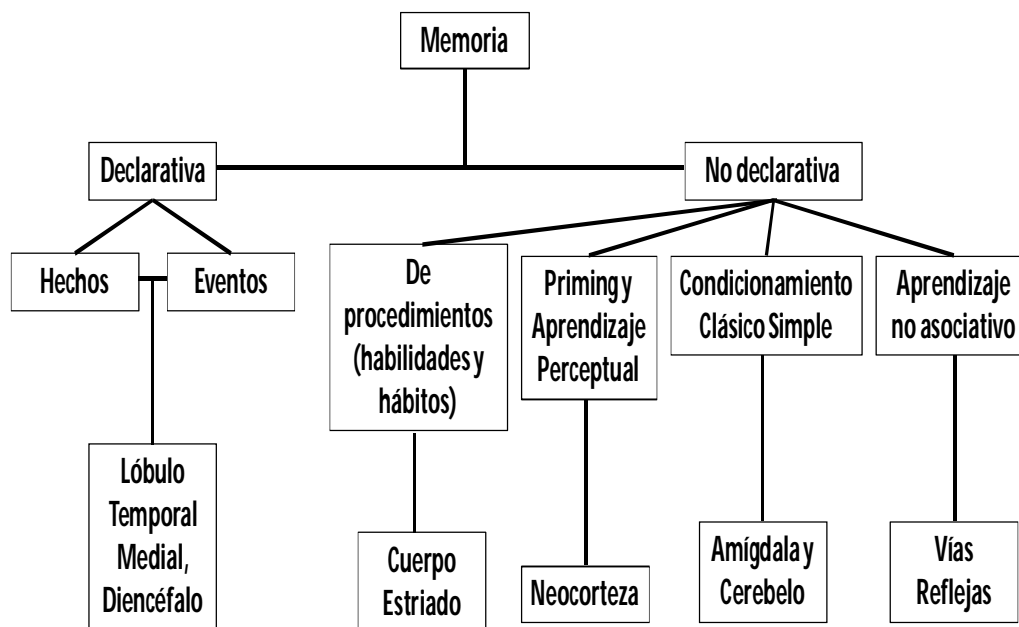
### **C. MEMORIA**

Squire (1987) define a la memoria como la capacidad de retener y de evocar eventos del pasado, mediante procesos neurobiológicos de almacenamiento y de recuperación de la información. Los sistemas de memoria de largo plazo están integrados por procesos básicos tales como la codificación, consolidación, almacenamiento y evocación o recuperación de la información.

Como sabemos, no existe un solo sistema de memoria. Dicha idea no es nueva, ya que desde 1804 Maine de Biran escribió acerca de la memoria mecánica, sensorial y representativa. Por su parte McDougall, en 1923, distinguió entre la memoria explícita e implícita. Posteriormente en investigaciones con pacientes amnésicos se demostró una ejecución normal en pruebas de memoria cuando la instrucción no denotaba uso de los sistemas de memoria directamente. Inicialmente estas observaciones sirvieron de base para hacer la distinción entre la memoria declarativa y de procedimientos (Cohen y Squire, 1980) o explícita e implícita (Graf y Schacter, 1985). Sin embargo, posteriormente fue difícil acomodar las evidencias experimentales en forma dicotómica, por lo que se cambió hacia una perspectiva de múltiples subsistemas de memoria no declarativa (Squire y Zola-Morga, 1988) añadiéndose información neurobiológica. De acuerdo a la clasificación más reciente (Squire, 2004), la memoria se divide en declarativa y no declarativa (Figura 4). La memoria declarativa se refiere a la capacidad del recuerdo consciente de hechos y eventos y depende de estructuras en el lóbulo temporal medial y el diencefalo. Puede dividirse en memoria semántica (hechos) y episódica (eventos).

La memoria no declarativa se expresa a través de la ejecución y se divide en: memoria de procedimientos, *priming*, condicionamiento clásico y aprendizaje no asociativo. Los sistemas de memoria operan en paralelo y de manera independiente.

Recientemente, Fuster (2009) ha propuesto un nuevo paradigma de memoria cortical con evidencia de estudios de registro con microelectrodos en primates y estudios de análisis computacional de potenciales electro-corticales e imagen funcional en humanos, llegando a la conclusión de un modelo de memoria cortical de redes distribuidas. En este modelo el concepto de “*cognit*” es central. Un *cognit* es una memoria o un ítem de conocimiento definido por un patrón de conexiones entre poblaciones neuronales, asociadas por la experiencia. Los *cognits* están jerárquicamente organizados por complejidad. En este modelo una misma neurona puede ser parte de muchas memorias o ítems de conocimiento. Dentro de este nuevo paradigma, Fuster argumenta que en el contexto de las neurociencias cognitivas, las taxonomías como la de Squire (2004), no son muy útiles, sino la evidencia de que las categorías de memoria perceptual predominan en las cortezas posteriores mientras que las memorias ejecutivas se asocian a las cortezas frontales. Por otra parte, de acuerdo a este paradigma, toda memoria es en esencia asociativa en su formación, estructura y activación. Las redes de memoria o *cognits* consisten en una población de neuronas y las conexiones asociativas entre ellas. Estas conexiones están moduladas por la experiencia.



**Figura 4.** Clasificación de los sistemas de memoria y sus estructuras nerviosas relacionadas. Modificado de Squire (2004).

## **1. Memoria de Trabajo**

En 1960, Miller, Galanter y Pribram usaron por primera vez el término “memoria de trabajo” (MT) para referirse al mecanismo neural que permitía al cerebro crear, modificar y ejecutar planes.

En 1966, Sternberg diseñó un paradigma para evaluar el desempeño de la MT en adultos y observó que a medida que se incrementaba el número de símbolos a memorizar, el tiempo de reacción aumentaba.

Por su parte, Anderson y Bower (1973) usaron el término MT para describir una partición activa de la memoria de largo plazo que implicaba procesamiento en curso. En ese mismo año Fuster (1973) realizó experimentos que dan cuenta de las primeras evidencias de la existencia de la MT. Realizó registros unicelulares en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) de primates no humanos y descubrió un tipo de neuronas, que denominó células de la memoria, e incrementaban su tasa de disparo durante tareas de respuesta demorada. Estas neuronas se activaban al presentar un estímulo visual, y continuaban haciéndolo durante el período de demora de la tarea. La tarea de respuesta demorada, consistía en que los monos asociaban una respuesta motora a un estímulo visual determinado en una localización de su campo visual. Se les presentaba el estímulo visual y posteriormente se daba un periodo de demora durante el cual los monos debían mantener en su memoria activa la respuesta motora asociada al estímulo visual presentado.

Posteriormente Baddeley y Hitch (1974), en un experimento en el cual los sujetos debían mantener la información de una serie de números mientras realizaban otra tarea de razonamiento, observaron un deterioro en el desempeño de la tarea si se aumentaba la carga de memoria. Así, concluyeron que la MT es un sub-sistema de la memoria de corto plazo, responsable de la retención y la manipulación de información relevante para la tarea por breves períodos de tiempo, es empleada para la solución de problemas, y guía las acciones inmediatas y la toma de decisiones (Baddeley, 1999).

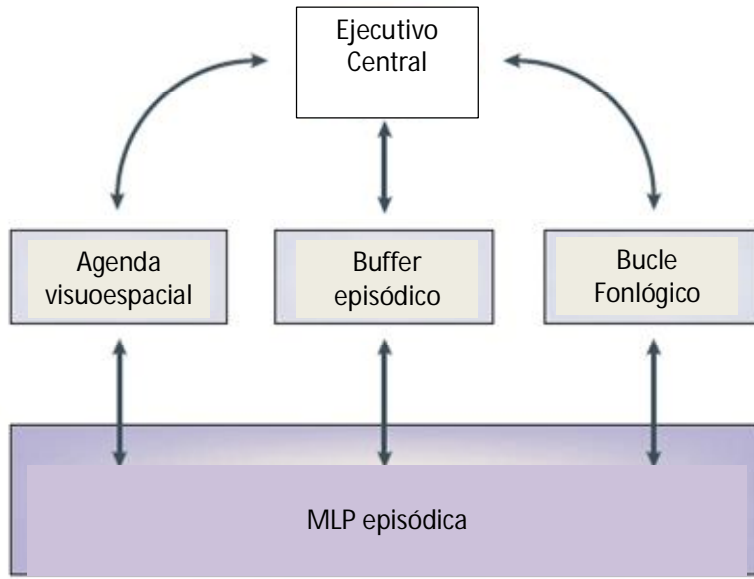
El sistema de MT se define como un sistema de capacidad limitada, que mantiene y almacena temporalmente la información y contribuye a diversos procesos de pensamiento funcionando como una interfaz entre la percepción, la memoria de largo plazo y la acción (Baddeley, 2003).

Baddeley y Hitch (1974) propusieron un modelo de tres componentes: un sistema de control de capacidad de atención limitada (ejecutivo central) asistido por dos subsistemas de almacenamiento, el bucle fonológico (basado en sonidos y lenguaje) y la agenda visuoespacial (Baddeley, 1999). El subsistema del bucle fonológico comprende a su vez un almacén fonológico, que mantiene los trazos de memoria por segundos antes de que se desvanezcan, así como un proceso de ensayo articulatorio, análogo al habla subvocal. La memoria puede ser recordada siendo rearticulada. La agenda visuoespacial es el sustrato de la MT visual y también tiene capacidad limitada. Los objetos visuales persisten en el tiempo, y proveen un registro continuo de memoria, haciendo la retención visual detallada y redundante. La retención de un objeto depende de la conjunción de sus rasgos, un proceso que demanda atención.

Se considera que el papel funcional de la agenda visuoespacial puede ser el conocimiento semántico de los objetos, el cómo usarlos, el entendimiento de sistemas visuales complejos, la orientación espacial y el conocimiento geográfico (Baddeley, 2003).

El sistema que gobierna a los dos subsistemas esclavos descritos anteriormente se define como el ejecutivo central. Éste estaba planteado inicialmente como un conjunto de recursos de capacidad de procesamiento en general, al cual se asignaban los ítems complejos de memorizar que no estuvieran relacionados ni al bucle fonológico ni a la agenda visuoespacial. Actualmente se considera que tiene que ver con procesos relacionados con la atención y las funciones ejecutivas (Baddeley, 2003).

El cuarto componente del modelo de Baddeley, propuesto más recientemente, es el buffer episódico (Baddeley, 2000). Éste se refiere a un sistema de mantenimiento de la información, con capacidad limitada, capaz de integrar información procedente de una variedad de fuentes. Es el componente relacionado con la memoria de largo plazo, y funciona como una interfaz entre muchos sistemas que tienen códigos distintos (Baddeley, 2000) (Figura 5).



**Figura 5.** Modelo de la memoria de trabajo. Modificado de Baddeley (2000).

Otra definición más reciente es la de Cowan et al. (2005) para quienes la MT es el conjunto de mecanismos o procesos mentales que permiten el mantenimiento temporal de cantidades limitadas de información al servicio de las tareas cognitivas en curso. Por su parte Conway, Kane, Bunting, Hambrick, Wilhelm y Engle (2005) definen a la MT como un sistema de múltiples componentes responsable del mantenimiento activo de la información a pesar del procesamiento activo y la distracción. Su definición se concentra en el componente atencional y la capacidad de mantener las representaciones de la memoria de corto plazo en presencia de interferencia.

La definición de MT más reciente es la propuesta por Fuster (2009) quien la conceptualiza como la retención activa de la información para una acción prospectiva, la solución de un problema o el alcance de una meta.

### 1.1 Circuitos cerebrales de la MT

Como se mencionó Fuster (1973) realizó experimentos en los cuáles describió a las células de la memoria en la CPFDL, que incrementaban su tasa de disparo durante tareas de respuesta demorada. Este tipo de actividad se caracteriza por cuatro propiedades importantes: están ausentes después de estímulos que no llaman a una acción prospectiva, están ausentes en la



expectación de la recompensa, se correlacionan con la ejecución del animal y disminuyen cuando se distrae al animal durante el periodo de demora. Estas células de memoria espacial descritas en la CPF han sido repetidamente observadas por diversos autores, con otras tareas y distintas modalidades (Joseph y Barone, 1987; Quintana et al., 1988; Funahashi et al., 1989; Miller et al., 1996; Bodner et al., 1996; Romo et al., 1999).

Asimismo, estudios de neuroimagen funcional revelan activación de la CPF en una variedad de tareas de MT, tales como la visuo-espacial (Jonides et al., 1993), visual (Cohen et al., 1994) o verbal (Grasby et al., 1993).

Por su parte, Goldman-Rakic, Davachi, Romanski y Chafee (1999) reportaron subdivisiones de activación de la CPFDL de acuerdo al tipo de información que se procesa. En registros unitarios en monos, se observó un incremento en la tasa de disparo de las neuronas piramidales e interneuronas de la región dorsolateral (AB 46 y 8) en el período de mantenimiento de la información de tipo espacial en las tareas de MT; mientras que se encontró una activación de las neuronas de la CPFVL (AB 12 y 45) en tareas de MT de tipo verbal o semántico.

Durante tareas de MT se ha observado la participación de la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza parietal posterior y corteza temporal inferior, así como del núcleo dorsomedial (NDM) del tálamo. En primates, el NDM tiene conexiones recíprocas con la corteza prefrontal dorsolateral (Goldman-Rakic y Porrino, 1985), a través del pedúnculo talámico anterior, así como conexiones hacia regiones temporales, corteza olfatoria y amígdala a través del pedúnculo talámico inferior (Markowitsch et al., 1985). Un estudio anatómico con tractografía probabilística demostró una organización similar en el cerebro humano, ya que la región medial dorsal del tálamo mostró altas probabilidades de conexiones frontales y temporales, y los autores sugieren que esta región puede incluir al NDM (Behrens et al., 2003). De acuerdo a Mesulam (2000) en la MT participan las conexiones recíprocas entre el NDM y la corteza prefrontal. Se ha observado actividad de neuronas del NDM en monos, durante el periodo de demora en tareas de respuesta demorada (Tanibuchi y Goldman-Rakic, 2003). Adicionalmente, las características de la actividad del NDM observadas durante el periodo de demora son muy similares a la actividad registrada sobre la corteza prefrontal dorsolateral durante el mismo periodo (Watanabe y

Funahashi, 2004). Por todo esto se ha concluido que el NDM tiene un papel importante en la MT. Watanabe, Takeda y Funahashi (2009) concluyen que el NDM está más relacionado con aspectos motores del procesamiento de la información y la CPFDL con aspectos sensoriales de la información, recibiendo una retroalimentación de la información motora del NDM.

En estudios con adultos humanos, Olensen, Westerberg y Klingberg (2004) encontraron que el entrenamiento en tareas de MT durante 5 semanas induce un incremento de actividad en el giro frontal medio y la corteza parietal superior e inferior en la Imagen por Resonancia Magnética funcional (IRMf).

En estudios con tomografía por emisión de positrones (TEP) durante tareas de MT verbal y tareas de control de lenguaje, se sustrae la activación observada durante la tarea control de la activación obtenida durante la tarea de MT. Los resultados revelaron activación de la corteza parietal izquierda (AB 40), área de Broca (AB 44), área premotora izquierda (AB 6) y área motora suplementaria (AMS). Por esto, el componente de ensayo articulatorio se ha asociado a dichas áreas. También, se ha confirmado la participación de la región temporoparietal izquierda como el componente de almacenamiento de la MT verbal (Paulesu, Frith y Frackowiak, 1993).

Respecto al componente ejecutivo central, D'Esposito, Detre, Alsop, Shin, Atlas y Grossman (1995) utilizaron la resonancia magnética funcional (IRMf) para examinar la activación cerebral durante la ejecución simultánea de dos tareas, una de juicio semántico y otra de rotación espacial. Se observó la activación de la corteza dorsolateral prefrontal cuando los sujetos ejecutaban las dos tareas pero no cuando las ejecutaban de manera independiente, lo que sugiere que el ejecutivo central se asocia con sistemas neuronales de regiones prefrontales.

Una tarea frecuentemente usada para la evaluación de las funciones ejecutivas es la tarea "N-back" (ver apartado 1.2.2) en la que se solicita a los sujetos presionar una tecla cuando detecten una repetición de ítems con un retraso específico. Para esta tarea se ha reportado activación bilateral prefrontal dorsolateral (AB 9, 46), frontal inferior (AB 6, 44) así como parietal (AB 7, 44), activación que se incrementa con la carga o dificultad de la tarea (Cohen, 1997).

Diversos estudios señalan que la CPF se activa durante las tareas de MT, con subdivisiones de acuerdo a la modalidad de la información procesada.

D'Esposito, Aguirre, Zarahn, Ballard, Shin y Lease (1998) evaluaron, con IRMf, la activación cerebral durante tareas N-back de MT espacial y no espacial, reportando activación de la CPFDL en el mantenimiento de la información durante las primeras, y de la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) con las segundas, así como Glodman-Rakic et al. (1999) lo proponen. Asimismo se ha encontrado predominio de participación del hemisferio derecho en tareas de MT espacial y predominio del hemisferio izquierdo en tareas de MT verbal (D'Esposito et al., 1998)

En su revisión sobre memoria cortical, Fuster (2009) realiza un meta-análisis gráfico de estudios de neuroimagen y concluye que durante el proceso de MT se activan simultáneamente, circuitos reverberantes, regiones de la CPF y al menos otra región de cortezas posteriores, dependiendo de la información de entrada de la MT, cortezas auditivas primarias si es información verbal, o cortezas parietales si la información es una posición espacial o corteza temporal si se trata de información visual.

## **1.2 Tareas para el estudio de la Memoria de Trabajo**

Como se ha visto, para el estudio de la MT se han creado diversos paradigmas experimentales que aluden a diversas definiciones operacionales. A continuación se revisan y describen algunos de los principales paradigmas diseñados a través del tiempo para su estudio tanto en primates no humanos como en humanos.

### **1.2.1 En primates no humanos**

El estudio de la MT surgió en realidad utilizando a primates no humanos como sujetos de estudio. Hunter en 1913 introdujo por primera vez un procedimiento al cuál se refirió como "procedimiento de reacción retrasada", cuya terminología actual y metodología actual es la misma que la tarea de respuesta demorada o retrasada mencionada anteriormente (Fuster y Alexander, 1971). Ésta tarea está constituida por tres fases consecutivas: la fase de codificación, la de retraso o demora y la de respuesta; en estas se involucran los procesos fundamentales de la memoria: adquisición, mantenimiento y uso prospectivo de la información. En este paradigma se colocaba a los monos frente a una ventana que permitía la vista de los objetos de prueba, los cuales eran dos

bloques de madera idénticos que cubrían dos depósitos de comida situados a la derecha (D) o a la izquierda (I) del campo visual del animal. Al iniciar el ensayo se levantaba la cortina y el animal observaba los dos depósitos de comida vacíos, posteriormente un pedazo de manzana era colocado en uno de los dos depósitos (D o I). Los bloques de madera eran colocados sobre los depósitos de comida, cubriéndolos; esta era la fase de codificación. Posteriormente se bajaba la cortina y se iniciaba el periodo de demora o retraso durante el cual el animal debía mantener activa la representación de la ubicación de la comida (fase de mantenimiento). Finalmente, durante la fase de respuesta la cortina se levantaba, permitiendo al animal acceder al set de prueba y elegir de entre los dos bloques de madera una opción. Si el animal elegía correctamente se le permitía recuperar y comer el pedazo de manzana, de esta forma era recompensado (Fuster, 1973).

La tarea de respuesta demorada ha sido ampliamente usada para el estudio de la función cerebral en monos (Jacobsen, 1935; Nauta, 1971) y está reconocida como el mejor indicador de funcionamiento frontal en primates no humanos (Diamond, 1989), ya que se ha asociado una buena ejecución en la misma con un funcionamiento adecuado de circuitos neuronales de la corteza prefrontal dorsolateral y estructuras conectadas a ésta (Diamond, 1990).

Otro paradigma frecuentemente empleado para el estudio de la MT en monos es el de respuesta retrasada pareada a la muestra (DMS por sus siglas en inglés para Delayed Matching to Sample). En esta tarea se enciende una clave es encendida (por ejemplo luz roja) y después de un periodo de demora o retraso una clave a la izquierda del animal es iluminada con rojo, mientras que otra clave a la derecha del animal es iluminada con verde. Se recompensa a los sujetos cuando eligen el color pareado a la muestra (en este ejemplo el rojo). Los dos colores son usados en todos los ensayos; sin embargo su disposición cambia al azar, alternando entre derecha e izquierda al azar a lo largo de los ensayos (Diamond, 1990). Circuitos de la CPFDL se han asociado a la correcta ejecución de ésta tarea (Stamm, 1969; Bauer y Fuster, 1979). Estudios que han utilizado este paradigma en primates no humanos y con registros invasivos con microelectrodos han encontrado células de la corteza prefrontal que participan en la retención de una variedad de ítems de diversas

modalidades sensoriales, sugiriendo que la CPF integra modalidades sensoriales distintas (Zhou, Ardestani y Fuster, 2007).

Existe otro paradigma utilizado en monos denominado de tarea de Cajas Múltiples (Petrides, 1988) que es sensible al daño de la corteza frontal. En este paradigma el sujeto mira cómo una recompensa (que puede ser comida) es depositada en cada una de tres cajas de diferente color y forma. El sujeto debe elegir una caja a la vez sin repetir la elección. Después de cada elección se baja una cortina por un periodo de retraso de 5 s en el cual las cajas son revueltas. La tarea requiere que el sujeto memorice cuales cajas ya ha elegido, sin embargo también requiere de inhibición ya que el sujeto es recompensado cada vez que abre una caja nueva (lo que refuerza la tendencia de elegir nuevamente esa caja). Este paradigma también se ha usado en adultos y se ha encontrado que lesiones en el surco principal de monos y/o pacientes alteran su ejecución (Petrides, 1995).

### **1.2.2 En adultos humanos**

Como se mencionó, Sternberg (1966) diseñó un paradigma para evaluar el desempeño de la MT en adultos que consiste en la presentación de una serie de dígitos que el sujeto debe recordar; posteriormente debe señalar si un estímulo prueba (dígito) se encontraba o no en la serie que se memorizó. Sternberg observó un incremento de 37.9 ms en el tiempo de reacción por cada reactivo a memorizar. Los parámetros utilizados en esta tarea son el tiempo de reacción, el número de respuestas correctas e incorrectas y el número de respuestas omitidas (cuando el sujeto no responde dentro del tiempo establecido). Generalmente, un mayor número de respuestas correctas se asocia con la eficacia del sistema de mantenimiento de la información. Un mayor tiempo de reacción se asocia con un mayor número de símbolos a memorizar, así como cuando el estímulo prueba no se encuentra en la serie memorizada.

Otra tarea diseñada para el estudio de la MT en adultos es la de capacidad de memoria continua o (RMST por sus siglas en inglés para *Running Memory Span Task*). En esta tarea se presentan rápidamente ítems verbales, la presentación termina súbitamente y los participantes deben evocar los ítems presentados de manera reciente (Hockey, 1973).

Por su parte, Luck y Vogel (1997) desarrollaron la tarea de comparación de arreglos visuales (VACT, por sus siglas en inglés para *Visual-Array Comparison Task*). En este paradigma los participantes observan un arreglo grande de ítems seguido de un segundo arreglo que puede ser idéntico al primero con tiene un ítem que cambió. El participante debe determinar si el segundo arreglo es igual o distinto del primero.

Finalmente, existe el paradigma de la memoria para el habla ignorada (MIST, por sus siglas en inglés para *Memory for Ignored Speech Task*). En esta tarea los participantes involucrados en una tarea cognoscitiva específica escuchan (e ignoran) simultáneamente una lista de dígitos. Los participantes deben responder ocasionalmente a pruebas que evalúan la memoria de los últimos dígitos presentados (Cowan, Saults, Nugent y Elliot, 1999).

De acuerdo a la definición de MT de Conway y et al. (2005) sobre la capacidad de mantener información en un estado activo a pesar de la interferencia, se han diseñado tareas como de capacidad de memoria al leer (*Reading Span Task*) en la cual los participantes leen una serie de oraciones y tratan de recordar palabras de la oración (Daneman y Carpenter, 1980). En otro paradigma, se pide a los participantes resolver ecuaciones mientras recuerdan palabras (Turner y Engle, 1989), en estas tareas de interferencia, la ejecución en la tarea se ve afectada por la carga de memoria.

Otra tarea muy frecuentemente utilizada en el estudio de la MT y las funciones ejecutivas, es la tarea de pareamiento continuo o N-Back (Gevins, Smith, McEvoy y Yu, 1997). En esta tarea los pareamientos ocurren en el 30% de los ensayos. Los estímulos pueden ser letras o números dispuestos en diferentes posiciones en la pantalla. En su forma más sencilla, los sujetos juzgan si el estímulo que se está presentando en un ensayo es igual (está pareado) a un estímulo que apareció 3 ensayos previos (en el caso de una tarea 3-back) y presiona un botón cuando haya un pareamiento. Los sujetos deben ser capaces de actualizar en su memoria la secuencia de estímulos presentados en cada ensayo, reteniendo los estímulos más recientes y dejando atrás los de ensayos anteriores.

En los estudios que evalúan MT en adultos, utilizando cualquiera de las tareas anteriormente descritas, se realizan varios ensayos y existe la posibilidad de usar material verbal, asumiendo que los sujetos adultos cuentan con cierto

grado de fluencia verbal y con la capacidad de motivación y atención necesarias para llevar a cabo varios ensayos de una misma tarea (Reznick, 2009).

¿Qué es entonces lo que sucede en los niños?, ¿Existe MT en ellos?, ¿Cuándo comienza desarrollarse? Los paradigmas utilizados en el estudio de la MT en niños han surgido a la luz de las definiciones de MT en adultos así como de las tareas diseñadas en primates no humanos y humanos adultos. Sin embargo, el estudio de la MT en niños requiere tomar en cuenta aspectos propios del desarrollo que son importantes para la conceptualización de la MT como MT de los adultos. Los bebés no cuentan, por ejemplo, con fluencia verbal ni con la capacidad para ejecutar muchos ensayos de una misma tarea. En la sección siguiente se describirán los estudios del neurodesarrollo de la MT en niños y se describirán los procedimientos específicos utilizados para evaluar la MT en la infancia y en la niñez.

## **2.- Neurodesarrollo de la Memoria de Trabajo**

Muchos de los procesos cognoscitivos comienzan a desarrollarse en la infancia y continúan haciéndolo a lo largo de la niñez. La MT ha sido ampliamente examinada en la edad adulta, sin embargo los procesos mediante los cuales se desarrolla y evoluciona a una capacidad plena en la edad adulta han sido poco estudiados (Bunge y Wright, 2007).

### **2.1 Desarrollo del Lóbulo Frontal**

Es imposible separar el desarrollo de la MT del de la corteza frontal ya que, como se mencionó anteriormente, la MT se ha asociado con circuitos de la corteza prefrontal (D'esposito et al., 1998; Goldman-Rakick et al., 1999). Se sabe que ésta es una de las últimas regiones en madurar debido a la mielinización tardía de sus axones en esta área en comparación con otras regiones cerebrales (Huttenlocher y Dabholkar, 1997). Se pensaba que la CPF tenía una maduración completa del proceso de mielinización y sinaptogénesis hasta la adolescencia y la edad adulta (Huttenlocher, 1979). Sin embargo, actualmente se sabe que sufre cambios de maduración importantes durante la segunda mitad del primer año de vida (Bell y Fox, 1992); este hecho está apoyado en evidencia de estudios histológicos posmortem que describen un

rápido incremento dendrítico en el primer año de vida posnatal, que continuaba a una tasa reducida hasta los 5 años de edad (Koenderink y Uylings, 1995). La densidad sináptica en la CPF humana continúa incrementándose hasta que alcanza niveles máximos entre 1 y 2 años de edad, seguida de una disminución en la edad adulta que se alcanza a los 16 años de edad. El periodo de incremento en las sinapsis inicia alrededor de los 8 meses y alcanza su máximo entre 1 y 3 años de vida (Huttenlocher y Dabholkar, 1997), este periodo coincide con el de mejoría en la ejecución en el proceso de MT evaluado a través de la tarea DRT (Goldman-Rakic, 1987). Asimismo, en niños de 8 meses de edad durante tareas de MT espacial, se han demostrado incrementos de la potencia absoluta (PA) del EEG en la frecuencia de los 6 a los 9 Hz en regiones del lóbulo frontal además de otras regiones cerebrales (Bell, 2002). De acuerdo a Bell y Morasch (2007) las modificaciones más sobresalientes en la anatomía cerebral (crecimiento cerebral, mielinización aumentada, utilización de glucosa, crecimiento sináptico) ocurren en los primeros años de vida.

## **2.2 Tareas clásicas en el estudio de la MT en niños**

Un primer paso para el estudio de la MT en la infancia y la niñez es postular que este proceso cognoscitivo existe y comienza a desarrollarse desde la infancia, y es que ellos son capaces de resolver problemas orientados a metas, comunicar sus intenciones y deseos utilizando gestos y mantener su atención junto con una persona a partir de un evento externo. Todas estas complejas habilidades cognoscitivas requieren mantener una meta en la mente, pensar una estrategia para lograrlo o procesar activamente un flujo de información. Estos procesos serían imposibles sin la intervención de la MT.

Para el estudio del desarrollo de la MT, se han creado múltiples tareas aplicables en bebés y niños, surgidas del trabajo realizado en primates adultos y adultos e infantes humanos (Diamond y Doar, 1989). Para evaluar la MT en bebés hay que tener en cuenta sus características propias, por ejemplo Reznick (2009) enfatiza el hecho de que los niños no elaboran ningún proceso de ensayo articulatorio. De manera que el ensayo articulatorio, como tal, no es un factor que influya la recuperación de información en organismos no verbales como los bebés. Por otra parte hay que considerar que los bebés son



incapaces de seguir instrucciones complejas, tales como realizar dos actividades al mismo tiempo.

Cualquier tarea que evalúe la MT en bebés y niños puede reducirse a tres fases claves. Primero al participante se le presenta información que puede ser de una determinada identidad o posición en el espacio (fase de codificación). Al terminar ésta se impone un periodo de demora o retraso durante el cual el participante debe mantener la información utilizando procesos mentales (fase de mantenimiento de la información). Finalmente, después de la demora el participante debe hacer alguna acción que indique que la información original está aún disponible (fase de respuesta). En este mismo contexto, la capacidad de MT puede ser definida desde dos perspectivas. Una como la cantidad de tiempo entre la presentación de la información y la ejecución de la respuesta, es decir la duración del periodo de demora, y desde una segunda perspectiva como la cantidad de información retenida (Reznick, 2009).

### **2.2.1 Tarea de Respuesta Demorada (DRT)**

De acuerdo a esta postura una de las tareas pioneras en el estudio de la MT en bebés es la de respuesta retrasada o demorada (DRT), propuesta por Hunter desde 1913 para su uso en primates no humanos. Pero cuatro años después, en 1917, fue él mismo quien la utilizó con su hija de 13 meses, Thayer, quien veía a su padre esconder un juguete dentro de una de tres pequeñas cajas.

Desde la década de los 90's la tarea de respuesta demorada ha sido ampliamente usada en cientos de estudios y es aceptada como "estándar de oro" para evaluar la MT y el funcionamiento prefrontal en participantes no verbales como los monos y los bebés (Goldman-Rakic, 1987; citado en Reznick, 2009).

Uno de los aspectos a considerar en la tarea, y que es crucial para la atención tónica de los bebés, es la saliencia de los estímulos que se usarán. La saliencia tiene que ver con el grado de atención que los niños le ponen al objeto y qué tan atractivos son sus propiedades. De esta forma, con un incremento de la atención, existe una mayor probabilidad de que la información se relacione con la representación del objeto en la MT y consecuentemente es más probable que esta información encuentre su camino a la memoria de largo plazo. A este respecto, Bell (1970) encontró que los bebés ejecutan mejor la tarea cuando

buscan a sus madres, que a juguetes. De esta misma manera, Slaughter y Boh (2001) reportaron que bebés de entre 7 y 14 meses toleran demoras mucho más prolongadas cuando buscan a sus madres que cualquier tipo de juguetes. A pesar de estos resultados, existen estudios en los cuales no se reportan diferencias respecto a la búsqueda de madres vs objetos en niños de entre 8 y 10 meses (Bigelow, MacDonald y MacDonald, 1995). Una cuestión importante a considerar cuando se usa el estímulo de las madres es el tipo de apego (seguro o inseguro) que tienen los bebés.

La respuesta que generalmente se usa en la tarea de respuesta demorada es la de orientación visual, pues se ha encontrado que los bebés se desempeñan mejor en el dominio visual (Schwartz y Reznick, 1999). Una variación de la forma de respuesta es ejecutar un movimiento para recuperar el objeto escondido, como señalar o alcanzar manualmente el objeto; sin embargo, se cree que esta forma de respuesta es conveniente sólo para edades mayores cuando el sistema motor ya está completamente desarrollado. Se ha encontrado que los bebés entre 7 y 11 meses ejecutan mejor la tarea con respuestas visuales de orientación que con respuestas manuales de recuperación del objeto (Hofstaedter y Reznick, 1996). Sin embargo, también existen reportes que no encuentran una mejor ejecución con tareas de búsqueda visual vs búsqueda manual (Matthews, Ellis, Nelson, 1996; Bell y Adams, 1999).

Una clave para asegurar que se está evaluando la MT en este tipo de tareas es que la ejecución pueda ser contrastada a través de muchos ensayos con una asignación al azar de las posiciones de búsqueda del objeto. Cuando el patrón de las posiciones del objeto a esconder se modifica durante diversos ensayos, es decir, en una posición en algunos ensayos al inicio y en otra distinta en ensayos posteriores, el participante no sólo debe recordar la nueva posición del objeto sino también inhibir una respuesta fuerte y perseverante de la posición correcta del ensayo previo (Reznick, 2009). Este es el denominado error A no B y fue descrito por Piaget (1954), que consiste en que el niño en un segundo ensayo donde se escondió al juguete en un lugar B, el niño busca donde se escondió en un primer ensayo (lugar A).

### **2.2.2 Tarea A no B**

Así, otra de las tareas pioneras en el estudio de la MT en niños es la tarea A no B de Piaget (1954), pensada para evaluar el concepto de permanencia del objeto en los bebés. Ésta consiste en que los bebés entiendan que los objetos siguen existiendo a pesar de que están escondidos. La tarea es la siguiente: un objeto se esconde en una posición A, al niño se le permite buscarlo. Posteriormente, después de que el niño ha acertado, el mismo objeto se esconde primero en la posición A y luego se cambia a la posición B. Los bebés menores a 8 meses fallan consistentemente al recuperar el objeto de la posición B y perseveran buscando en la posición A. Conforme la edad aumenta, también se incrementa la probabilidad de buscar correctamente el objeto en la posición B; sin embargo, si se impone un periodo de retraso, la ejecución se afecta (Nelson, 1995). Se ha reportado que niños de 8 meses toleran demoras de hasta 1 a 2 s, mientras que niños de 12 a 13 meses toleran retrasos de hasta 10 s antes de hacer el error A no B (Diamond, 1985).

La tarea piagetiana A no B es similar a la de respuesta demorada, la única diferencia consiste en que en ésta última el patrón para esconder el juguete es determinado al azar por el experimentador; mientras que en la tarea Piagetiana A no B es determinado por el niño, deberá tener dos respuestas correctas de un mismo lado para cambiar la posición donde se esconde el juguete (Diamond, 1990).

### **2.2.3 Bases neuronales de tarea de respuesta demorada**

Respecto a las bases neuronales de la tarea de respuesta demorada y la tarea A no B, tareas de MT espacial, se sabe que la CPFDL está involucrada. Las lesiones de esta región en adultos alteran profundamente su ejecución en estas dos tareas (Diamond y Goldman-Rakic, 1989). Por otra parte, lesiones de la corteza parietal, hipocampo o amígdala en el mono adulto no parecen afectarlas (Diamond, Zola-Morgan y Squire, 1989). De aquí que se asume que las estructuras de los lóbulos temporal y parietal no están involucrados en las tareas A no B y de respuesta demorada, sino los circuitos de la CPFDL.

Inicialmente, se consideraba que lesiones en la CPFDL durante la infancia tardía (8 meses) tenían poco o ningún efecto en la ejecución de estas tareas (Goldman, 1971). Sin embargo, años después, Diamond y Goldman-Rakic

demonstraron que cuando se provocan lesiones en monos en la infancia (4.5 meses), la ejecución en la tarea A no B y de respuesta demorada era notoriamente mala (Diamond, 1990). Este estudio sugeriría que la CPFDL funciona ya desde muy tempranamente en la vida, mediando la ejecución en estas tareas. Por otra parte Goldman-Rakic (1985) ha propuesto que también existen otras estructuras tales como el caudado, la corteza orbitofrontal y el NDM, que maduran más tempranamente y participan directamente en la ejecución de estas tareas (Goldman y Rosvold, 1972). Es más tarde (12-16 meses) cuando la CPFDL asume el control en estas tareas. En resumen, puede ser que circuitos de la CPFDL participen en la ejecución de estas tareas durante el primer año de vida. No está claro, sin embargo, si es la CPFDL o estructuras subcorticales (p ej. el caudado) las responsables de la ejecución de estas tareas, pues hay que considerar que no son tareas de MT puras sino que involucran otros procesos como atención, aprendizaje, coordinación motora, e inhibición de una respuesta sobresaliente (Nelson, 1995).

### **2.3 Capacidad de memoria de trabajo en niños**

Los trabajos pioneros con respecto al desarrollo y capacidad de MT en niños se remontan a 1917. Hunter realizó el primer estudio con la tarea de DRT con su pequeña hija de 13 meses, Thayer. Hunter (1917) demostró que si se le permitía buscar el juguete después de una demora de entre 3 y 35 s, Thayer acertaba si la demora era menor a 17 s (Figura 6). Así, Hunter definió la capacidad de memoria como el número de segundos en los cuales se mantenía en la memoria la representación de la posición donde se había escondido el objeto.

Estudios posteriores revelaron procesos de MT a una edad incluso más temprana que los 13 meses. Usando la DRT, Reznick, Morrow, Goldman y Snyder (2004) demostraron que existe MT desde los 5 a 6 meses (Figura 6). Estos autores realizaron un estudio con DRT, tipo escondidillas, en el cual un investigador aparecía en una de dos ventanas e interactuaba con el bebé. Posteriormente, el investigador desaparecía por detrás de una cortina y usaba su mano para atraer la atención del niño al centro del aparato. Después de una demora de 1 a 2 s, el investigador abría las cortinas de dos posiciones posibles y no había nada detrás de ellas. Esta acción atraía la atención visual del niño

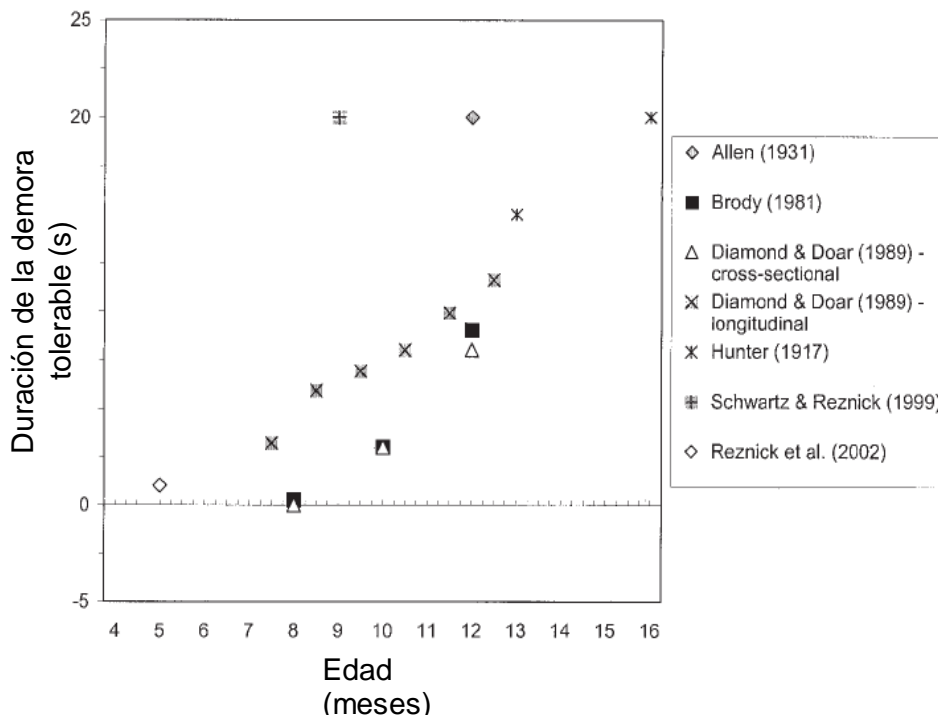
hacia una de las ventanas (en donde había aparecido el investigador). Si el niño respondía con un movimiento sacádico hacia la posición donde había visto al investigador, la respuesta era considerada correcta.

Desde la postura que considera la capacidad de MT como incremento en la tolerancia de la demora, Diamond y Doar (1989) evaluaron 12 niños de 6 a 12 meses cada dos semanas y 12 niños de 8, 10 y 12 meses de edad una sola vez en la DRT. Encontraron una mejoría en la ejecución de la tarea a una tasa aproximada de 2 s de tolerancia en el periodo de demora por mes, desde 2 s a los 7.5 meses hasta 12 s a los 12 meses (Figura 6). Según Diamond (1990), los niños de 8 meses son capaces de recuperar el juguete si el periodo de demora está entre 1 y 2 s mientras que los niños de 12 a 13 meses de edad lo hacen correctamente con una demora de hasta 10 s sin cometer el clásico error piagetiano A no B. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Brody (1981) quien encontró que niños de 8 meses de edad son capaces de ejecutar la DRT correctamente con una demora de 0.15 s, pero fallaban con demoras de 3 s. Así, a los 12 meses lo hacían correctamente con demoras de más de 9 s. El desarrollo de la MT muestra un incremento lineal en su capacidad, definida como tolerancia al periodo de demora (Figura 6).

Pelphrey et al., 2004 determinaron el desarrollo de la MT en la segunda mitad del primer año de vida, así como el mejor modo de respuesta (visual o manual) de los sujetos. Se utilizó una tarea DRT de tipo visuoespacial, en 80 niños de 5.5 a 12.5 meses de edad con 4 distintos tipos de tarea: una donde se variaba la demora (que podía ser de 2, 6 o 10 s) pero se dejaba constante el número de posiciones (2) con modo de respuesta visual; otra donde se variaba el número de posiciones (que podían ser 2, 3 o 4 ventanas de búsqueda) pero se dejaba constante el tiempo de demora (1.5 s) con modo de respuesta también visual, y las mismas dos tareas descritas pero con modo de respuesta manual. Los autores concluyen que a los 6 meses la MT ya está desarrollada para resolver la DRT. Sin embargo, de los 5.5 a los 8 meses de edad hay pocos cambios. Se reportó un incremento lineal en el porcentaje de respuestas correctas de los 8 a los 12 meses, el 66% de la varianza fue explicado por la edad. Con respecto al modo de respuesta se encontró mayor número de perseveraciones para respuestas manuales que visuales. Los autores

concluyen que es bueno tener muchas tareas de MT ya que se evalúan distintos parámetros y da una mejor visión del proceso.

Para el presente trabajo se eligió un paradigma DRT con 4 posiciones, 3.5s de demora con modo de repuesta visual. Como se mencionó, la DRT es una tarea reconocida para la evaluación de la MT el modo de repuesta visual no presenta perseveraciones. Así, nos permite evaluar la ejecución conductual de MT sin errores. Con respecto a la demora, se sabe que desde los 12 meses de edad los niños ya toleran 3.5s. Sin embargo, se eligió ésta demora para niños de 24 meses de edad ya que además de evaluar la respuesta conductual se evaluó el espectro de frecuencia del EEG asociado a la tarea de MT, considerando únicamente respuestas correctas, por lo que si se elegía una demora mayor se prolongaba mucho la duración total de la tarea y los niños no serían capaces de mantenerse involucrados por mucho tiempo en la tarea y sería más probable que presentaran mayor número de respuestas incorrectas. Además, se evaluaron niños con LPV y como se mencionó anteriormente, los niños con LPV presentan problemas cognitivos por lo que probablemente tolerarían demoras mucho menores en comparación con los sanos.



**Figura 6.** Tolerancia máxima del periodo de demora en niños evaluados con la tarea DRT (Tomado de Pelphrey et al., 2004).

Existe otra aproximación de capacidad de MT como cantidad de información retenida, se puede incluir la búsqueda no sólo de uno sino de varios objetos, y no sólo en dos o tres cajas sino en un mayor número de éstas (es decir, posiciones en el espacio). Desde esta perspectiva, la MT se evalúa incrementando el número de posiciones en la tarea de DRT. Reznick, Fueser y Bosquet (1998) encontraron que niños de 7 a 9 meses tenían mejor ejecución para buscar un objeto cuando se escondía en una de dos posibles posiciones que cuando estaba escondido en una de tres. Feigenson y Halberda (2008) describieron que niños de 14 meses de edad eran capaces de utilizar conocimiento conceptual para incrementar la capacidad de la memoria hasta poder buscar cuatro objetos distintos escondidos en una posición, igual que la capacidad de la memoria de un adulto.

#### **D. ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)**

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo, de acuerdo a un sistema denominado Sistema Internacional 10-20. Éste se basa en cuatro puntos anatómicos: nasion, inión y puntos pre auriculares derecho e izquierdo. Una vez colocados los electrodos se procede a amplificar y filtrar la señal (Aminoff, 1992). El EEG es una representación gráfica en la cual se observan las diferencias de voltaje y polaridad entre dos sitios a lo largo del tiempo (Niedermeyer y Lopes Da Silva, 1999).

La actividad eléctrica registrada por el EEG proviene del flujo de corriente generado por la actividad sináptica, diferencias de potencial eléctrico causadas por la suma de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios producidos en la corteza cerebral. Esta corriente cruza a través de la resistencia generada por las meninges y el cráneo para constituir un campo local promedio (Thakor y Tong, 2004; Olejniczak, 2006). Respecto a los tipos neuronales y circuitos implicados en la generación, sincronización y desincronización de los ritmos cerebrales se sabe que los principales circuitos se localizan en: la corteza cerebral, tálamo, tallo cerebral, hipotálamo posterior y prosencéfalo basal (Steriade, 1999).

A una disposición característica de los electrodos se le denomina montaje. Los montajes pueden ser de dos tipos: monopolares y bipolares. Se dice que un montaje es monopolar cuando con un electrodo se registra la actividad eléctrica en un sitio del cerebro (electrodo activo) y se compara con la de un sitio inactivo como por ejemplo el lóbulo de la oreja o el mastoides que no tienen actividad eléctrica por sí mismos (electrodo de referencia). Se habla de un montaje bipolar cuando con los dos electrodos se registra en sitios activos del cerebro (Westbrook, 2000).

Los patrones del EEG se caracterizan por la frecuencia y la amplitud de la actividad eléctrica. El EEG normal del humano muestra actividad en un amplio rango de frecuencias, de 1 a 100 Hz, con amplitudes entre 10-300  $\mu\text{V}$  (Niedermeyer, 1999; Holmes y Khazipov, 2007). En el adulto, las frecuencias observadas han sido divididas en distintas bandas: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (frecuencias mayores a 30 Hz) (Miller, 2007).

La actividad de ondas lentas (delta y theta) es escasa en el EEG de un adulto normal despierto, y es más evidente durante las etapas de sueño lento. Cuando se presenta durante la vigilia y con una morfología arrítmica representa un signo de disfunción cerebral. La actividad delta y theta es común en niños y se hace menos frecuente conforme se da la maduración (Westbrook, 2000). Existen dos tipos de actividad delta, la primera, generada por la corteza cerebral surge de la suma de posthiperpolarizaciones de larga duración producidas por corrientes de  $\text{K}^+$  en el estrato piramidal de la corteza. La segunda modalidad de actividad delta se genera en el tálamo y resulta de la relación de dos corrientes de entrada a las células talámo-corticales (Steriade, 1999).

El ritmo alfa fue el primer ritmo descrito en el año 1929 por Hans Berger, en adultos con ojos cerrados predomina en las regiones posteriores y es reactivo a la apertura palpebral (Schomer, 2007). Uno de los conceptos más aceptados es que el ritmo alfa clásico es un ritmo poco activo en el que las neuronas están potencialmente listas para participar en diferentes procesos cognoscitivos. Actualmente se sabe que el ritmo alfa también está relacionado con el procesamiento de información en muchas tareas cognoscitivas (Schürmann y Basar, 1999). El ritmo alfa clásico implica dos fases: una onda



negativa y un pico positivo. La onda negativa implica hiperpolarización neuronal asociada con un potencial de  $K^+$  de aproximadamente 100 ms y los picos positivos están asociados a despolarización breve de las neuronas y a un disparo en ráfagas. Se ha sugerido que en el EEG se observa una bimodalidad entre dos estados: uno apagado (ritmo alfa clásico) y otro encendido o desincronizado donde predominan las bandas de alta frecuencia, beta y gamma. Las neuronas piramidales tienen la propiedad de bimodalidad entre los dos estados: encendido o apagado. Se cree que esta situación podría observarse también en redes neuronales en las que la inhibición, dada por conexiones entre neuronas piramidales e interneuronas inhibitorias, será favorecida y efectiva cuando exista un disparo en ráfagas (en el estado apagado, ritmo alfa clásico). Por otra parte, la transmisión entre neuronas piramidales será adecuada en el estado encendido o desincronizado, cuando las células no están disparando en ráfagas (Miller, 2007).

La actividad beta fue descrita en 1930 por Hans Berger, en un segundo reporte de 1938 Berger mencionó que no era el ritmo alfa sino el beta el que representaban el fenómeno concomitante de la actividad mental. El ritmo beta es característico de áreas frontales y centrales y se incrementa durante actividad cognoscitiva intensa (Niedermeyer, 1999b). Uno de los trabajos pioneros sobre la activación del EEG después del alertamiento es el de Moruzzi y Magoun (1949) en el que en gatos anestesiados, la estimulación del núcleo reticular transformó en el EEG los ritmos lentos a rápidos de bajo voltaje, parecidos a los que ocurren en la vigilia natural. Se cree que el efecto cortical está mediado en parte por las proyecciones talámicas difusas (Steriade y Glenn, 1982). En 1960 se demostró que el papel de la estimulación reticular no era únicamente el de bloquear las ondas lentas, sino también participar en procesos de alertamiento y atención. Bremer et al. (1960) reportaron que los cambios observados en el EEG a ondas rápidas y de baja amplitud no era sólo el efecto de la estimulación del tallo cerebral. A partir de ese estudio se ha reportado la presencia de ondas de 20 hasta 40 Hz durante diferentes condiciones de alertamiento, en muchos otros (Steriade, 1999).

Así, las frecuencias referidas previamente se han asociado a diversos procesos cognoscitivos. La banda gamma predomina en el procesamiento sensorial puro en la corteza sensorial primaria. La banda beta en cambio se ha asociado con

procesamiento de información a nivel cognoscitivo (von Stein y Sarnthein, 2000). Por otra parte, se presenta actividad delta (Harmony, 1996; Fernández et al., 2002; Harmony et al., 2004), theta (Jensen y Tesche, 2002; Fernández et al., 2002) alfa (Jensen, Gelfand, Kounios y Lisman, 2002) y gamma (Jensen 2006) durante tareas de MT.

### **1. Modificaciones del EEG en el Neurodesarrollo Normal**

El desarrollo anatómico y fisiológico del cerebro se acompaña de cambios en el EEG. Estos cambios son rápidos y profundos en la infancia. En los meses que preceden al nacimiento y poco después de éste, se da un aumento de conexiones neuronales y se establecen conexiones funcionales entre áreas de la corteza cerebral, así como entre la corteza y las estructuras subcorticales. La interacción creciente entre distintas regiones de la corteza se traduce en una mayor cohesión topográfica y temporal en el EEG. De ésta manera, en el desarrollo normal, el EEG se va organizando y simplificando (Torres y Gil-Nagel, 2002).

En el recién nacido a término y hasta la tercer semana de vida se observan trazos de bajo voltaje durante la vigilia y sueño activo, que representan el 50% del trazado. Durante el sueño no MOR aparecen ondas lentas de mayor amplitud, denominadas trazado alternante (Torres y Gil-Nagel, 2002).

A los 3 meses de edad se ha observado la emergencia de un ritmo de 3 a 5 Hz sobre regiones occipitales que se incrementa a 6-7 Hz al final del primer año de vida (Henry, 1944 citado en Marshall, Bar-Haim y Fox, 2002).

De los 4 a 6 meses de edad las frecuencias theta constituyen la mayor parte del trazado sobre regiones anteriores y posteriores. Sobre las regiones centrales se observa actividad delta irregular además de frecuencias beta que se mezclan con actividad theta en regiones anteriores (Torres y Gil-Nagel, 2002).

Hagne et al. (1973) describieron un ritmo central de 6 Hz de los 6 hasta los 12 meses de edad asociado al desarrollo de habilidades motoras.

Hasta los 12 a 14 meses las frecuencias theta y delta predominan en las regiones posteriores y aparecen las frecuencias alfa de predominio posterior,

sin que se observe aún como ritmo occipital dominante pero extendiéndose hacia regiones centrales y parietales (Torres y Gil-Nagel, 2002).

A los tres años se observa un predominio de alfa rítmico en regiones posteriores constituyendo el ritmo dominante occipital. Las áreas anteriores siguen presentando delta y theta con voltaje alto y beta de bajo voltaje (Torres y Gil-Nagel, 2002).

Con el surgimiento del análisis cuantitativo del EEG, se ha demostrado un patrón de desarrollo con incremento de la prevalencia de frecuencias altas (6-12 Hz) en comparación con bajas (1-5 Hz) (Srinivasan, 1999).

Se ha estudiado una variedad de bandas de frecuencia del EEG, sin embargo en el estudio de Marshall et al. (2002) se concluye que la banda de los 6 a los 9 Hz es un ancho de banda útil para estudios sobre la actividad eléctrica cerebral asociada a procesos cognoscitivos del primer año de vida al inicio de la infancia temprana (4 años).

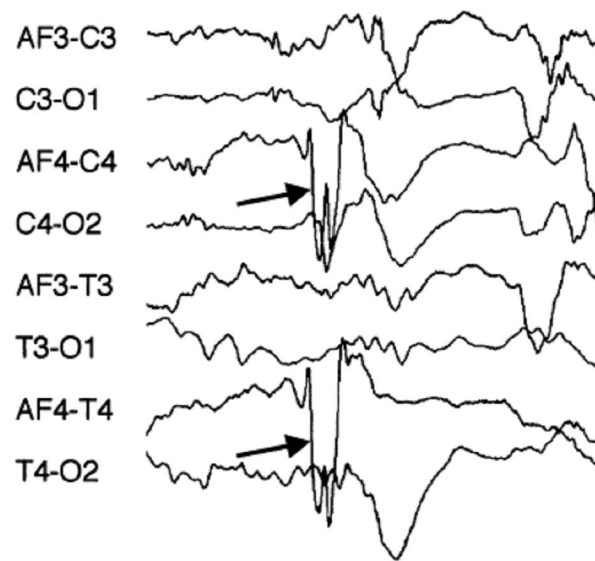
## **2. Modificaciones del EEG en la LPV**

Las características del trazado en el período neonatal varían con la edad de gestación. En los prematuros de menos de 33 semanas de gestación el trazo es predominantemente discontinuo, mostrando periodos de actividad cerebral alternando con periodos de inactividad o atenuación de la actividad basal. Las ondas alfa y theta son más sobresalientes y rítmicas. La actividad delta predomina en regiones anteriores, donde se acompaña de ritmos rápidos superpuestos por lo que también se le llama disritmia delta anterior. También podemos encontrar entre las 28 y 32 semanas de gestación patrones en sierra temporales. En niños prematuros tardíos también se describen encontrar ondas agudas frontales (Torres y Gil-Nagel, 2002).

La aparición de enfermedades neurológicas da lugar a una regresión en los patrones del EEG. De ésta forma, un patrón sin frecuencias rápidas, así como la desaparición de la actividad de polifrecuencia normalmente presente, puede indicar hipoxia o hemorragia intraventricular (Hrachovy, Mizrahi y Kellaway, 1990).

Un grafoelemento importante son las ondas agudas centrales positivas que presentan un voltaje alto (50 a 250  $\mu$ V) y tienen una duración de 100 a 250 ms,

como su nombre lo indica se presentan con una topografía central uni o bilateral. Éstos grafoelementos se han asociado con necrosis de la sustancia blanca (LPV). En 73% de una muestra de 30 niños prematuros con necrosis de la sustancia blanca los presentaron (Novotny et al., 1987). La topografía central de estas ondas no es la única. En un estudio realizado por Okamura et al. (2003) se encontró una mayor frecuencia de ondas agudas frontales y occipitales (Figura 7) en un grupo de niños con LPV que un grupo de niños sanos.



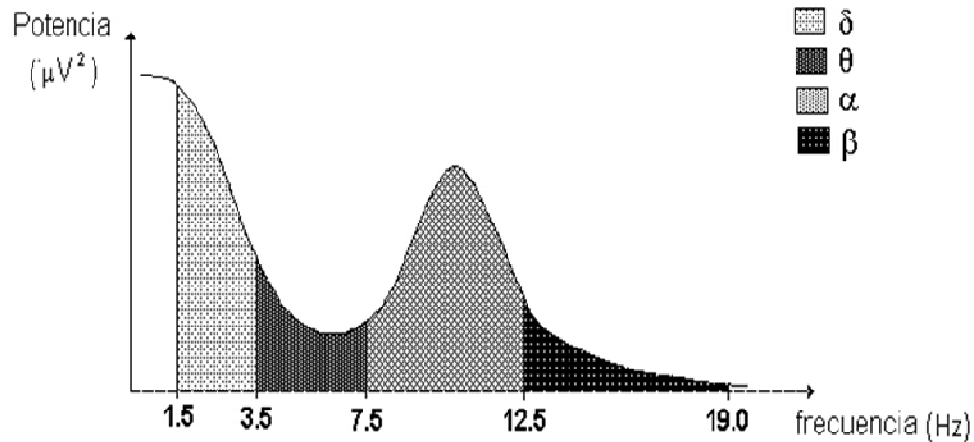
**Figura 7.** Ondas agudas frontales y occipitales presentes en un caso con LPV (Tomado de Okamura et al., 2003).

### 3. Análisis Cuantitativo del EEG

El análisis cuantitativo del EEG (EEGq) se obtiene de la transformación de la gráfica tradicional del EEG de voltaje (microvolts) en función del tiempo (s), en una gráfica de la potencia ( $\mu V^2$ ) en función de la frecuencia (Hertz). El espectro de potencia es una función de la frecuencia y proporciona la magnitud de la amplitud de las diferentes bandas de frecuencia. A través del EEG de potencia se transforma el EEG en sus componentes de frecuencia (Lopes da Silva, 1999; Ricardo Garcell, Fernández Bouzas, Harmony y Ballesteros, 2002) (Figura 8).

Una de las técnicas de análisis de frecuencia del EEG es la transformada rápida de Fourier (Cooley y Tukey, 1965). El análisis de Fourier es la

representación de una función periódica como una serie de Fourier, la cual es la sumatoria de funciones senoidales y cosenoidales que componen a una señal determinada. Por convención, el seno y coseno para una determinada frecuencia se juntan para proporcionar información acerca de la magnitud en que esa frecuencia está presente en la señal. Ésta magnitud se denomina potencia y se grafica en función de la frecuencia para obtener el espectro de potencia (Lagerlund, 2002).



**Figura 8.** Espectro de Potencia de los distintos componentes de frecuencia en un EEG típico de adulto. Tomado de Ricardo Garcell (2004)

La potencia de una señal es el cuadrado de la amplitud, es decir, la proporción de determinada frecuencia que se encuentra en la totalidad del espectro de frecuencias (Lagerlund, 2002).

El análisis de frecuencias del EEG se puede realizar con las potencias correspondientes a cada frecuencia (análisis de banda estrecha) o en grupos de frecuencias por bandas, para lo cual se utilizan los límites de frecuencia de los ritmos electroencefalográficos (análisis de banda ancha).

En el análisis de frecuencias pueden calcularse las medidas de potencia absoluta (PA), potencia relativa (PR), frecuencia media (FM), relación de potencia y coherencia, para cada una de las bandas y para el espectro total en cada sitio de registro.

Los parámetros espectrales más estudiados del EEG han sido la PA y PR. La PA se define como la potencia por bandas de frecuencia en cada derivación (John, Pritchep, Friedman y Easton, 1988) y se representa como el área bajo la

curva del espectro de potencia. La PA tiene asociado un factor multiplicativo de escala constante que es responsable de una parte considerable de la variabilidad interindividual, el factor de escala global (FEG). Este factor contribuye al 42% de la varianza total del EEG. La sustracción de ese factor de las PA disminuye la variabilidad y mejora la precisión diagnóstica (Ricardo Garcell et al, 2002).

La PR se refiere al porcentaje de actividad en una banda de frecuencia y se calcula como el valor de PA de una banda particular entre la suma de los valores de PA de todas las bandas (John et al., 1988). La frecuencia media es el valor de la frecuencia que divide en dos mitades el área bajo la curva de todo el espectro o de una banda. La relación de potencia es el cociente de las potencias absolutas entre dos derivaciones cualesquiera y es una medida de la simetría de los valores de potencia de dichas derivaciones. La coherencia es una medida de la covariación de los espectros correspondientes a dos derivaciones. Los valores de estas medidas pueden tener una presentación compacta en forma de mapa topográfico sobre el cuero cabelludo (Ricardo Garcell, 2004).

## **E. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DURANTE TAREAS DE MEMORIA DE TRABAJO**

Dos de las herramientas más útiles para determinar el funcionamiento eléctrico cerebral durante una tarea cognoscitiva son los Potenciales Relacionados con Eventos (PREs) y el EEG. Los PREs dan cuenta de operaciones específicas llevadas a cabo en representaciones internas. Por su parte, el EEG refleja cambios en el estado de las redes funcionales que participan en la ejecución de una tarea (Lopes da Silva, 1991). Ambas técnicas proveen una visión completa de la actividad eléctrica cerebral durante la MT ya que son altamente sensibles a variaciones en la actividad mental (Gevins et al., 1997).

### **1.- En Adultos**

Para estudiar modificaciones en el espectro de potencia del EEG durante la ejecución de tareas de MT que requerían de atención focal y una actividad

mental continua, Gevins et al. (1997) realizaron registros de EEG en 115 canales durante la realización de una tarea N-back (descrita anteriormente) con dos grados de dificultad con material verbal (12 letras) y espacial (12 posiciones en la pantalla). En la tarea fácil los participantes solo debían decidir si el estímulo de un ensayo era igual al presentado en el anterior, esto es una letra (pareamiento verbal) o una posición espacial determinada (pareamiento espacial). La tarea de mayor grado de dificultad requería que los participantes decidieran si tres ensayos antes se había presentado la misma letra, aunque fuera en una posición espacial diferente (pareamiento verbal), o si se había presentado en la misma posición espacial sin importar si eran letras diferentes (pareamiento espacial). Se encontraron tiempos de reacción significativamente mayores para las condiciones difíciles que para las fáciles. Se analizaron los espectros de potencia del EEG asociados a cada condición. La mayoría de los sujetos mostró un pico espectral claro en la banda theta (6 Hz) sobre regiones frontales mediales con un incremento significativo principalmente en las tareas de mayor dificultad. Por otra parte, se observó un incremento del pico espectral en la porción baja de la banda alfa, que alcanzó la máxima energía en regiones parietocentrales; en este caso las tareas más difíciles generaron una menor respuesta. Asimismo se observó un pico alfa de altas frecuencias con su máxima energía sobre regiones occipitoparietales. Los autores proponen que el incremento del ritmo theta sobre regiones frontales, que aumentaba con la dificultad de la tarea, era el reflejo de estados de atención que ocurren durante la ejecución de tareas complejas. Los autores proponen a la corteza cingulada anterior (CCA), componente importante del sistema atencional del humano, como uno de los generadores del incremento de la PA theta. Con respecto al ritmo alfa lento, que disminuía al incrementarse la dificultad de la tarea, los autores concluyen que, en vista de que el ritmo alfa ha sido propuesto como un ritmo de inactividad (Pfurtscheller, 1992), se correlaciona inversamente con las demandas atencionales.

En otra de sus investigaciones, en este caso con PREs, Gevins et al. (1996) reportaron respuestas fásicas para estas mismas tareas. Los estímulos frecuentes no pareados generan un potencial positivo sobre regiones dorsolaterales a los 305 ms (P305), con una duración de aproximadamente 50

ms, más larga para la tarea espacial difícil. Los estímulos no pareados en las tareas difíciles también generaron un potencial P450 sobre la CPFDL con una duración de aproximada de 200 ms. La P450 fue seguida de una onda positiva de baja frecuencia sobre la corteza parietal superior. Los autores proponen que existen operaciones específicas necesarias para ejecutar estas tareas que están involucradas en un sistema distribuido con componentes tanto específicos como independientes de la tarea, y que la actividad cortical cambia en intervalos menores a un segundo durante el curso del procesamiento y respuesta de los estímulos. Los autores sugieren que particularmente las respuestas observadas en los PREs son respuestas fásicas de la CPFDL y reflejan actividad cognoscitiva relacionada con procesos de comparación específicos y limitados en el tiempo. Concluyen que el ritmo frontal theta refleja la respuesta tónica del sistema. Es decir, la actividad mental total requerida para coordinar la ejecución de la tarea, que puede ser llevada a cabo por las conexiones recíprocas entre la CCA y regiones de la corteza de asociación frontal y parietal (Gevins et al., 1996).

Por otra parte, utilizando la herramienta del análisis del espectro de potencia, durante la ejecución de tareas tipo Sternberg, se ha demostrado el incremento de potencia en frecuencias delta/theta (1.56 a 5.46 Hz), con una topografía generalizada de predominio frontal, asociado a la atención al procesamiento interno (Harmony et al., 1996) o al componente de ejecutivo central de acuerdo al modelo de Badeley (Harmony et al., 2004). Así mismo se han descrito incrementos de potencia de la banda delta (2.34 y 3.12 Hz) sobre regiones temporo-occipitales derechas asociados al componente de la agenda visuoespacial (Harmony et al., 2004). De hecho, recientemente se ha propuesto que las oscilaciones delta juegan un papel muy importante en la inhibición de interferencias que causen una mala ejecución en tareas cognoscitivas, modulando la actividad de las redes que deben estar inactivas para completar la tarea en cuestión (Harmony, 2013).

Otros autores también han propuesto incrementos de potencia theta en adultos (5.46, 6.64 Hz) y en niños (3.90 a 6.64 Hz) durante la ejecución de tareas tipo Sternberg, asociados a procesos atencionales retomando a Gevins (1997) y al bucle fonológico de acuerdo al modelo de Badeley (Fernández et al., 2002).



Con registros electroencefalográficos intracraneales (EEGi) durante una tarea verbal tipo Sternberg se observó un pico de frecuencia theta en el periodo de mantenimiento en comparación con la línea base. No se reportó un cambio de la amplitud del pico de frecuencia theta con la carga de memoria (Raghavachari et al., 2001). En contraste con los resultados anteriores, Jensen y Tesche (2002) reportaron un incremento en theta relacionado con el incremento del número de ítems a recordar, que se presentaba específicamente durante el periodo de mantenimiento.

Se ha mostrado que el generador del incremento de la frecuencia theta es la región medial del frontal, particularmente la corteza anterior del cíngulo, durante la fase de atención previa a la aparición de la lista de elementos a recordar (Onton et al., 2005). Por otra parte, se ha encontrado también una activación diferencial de determinadas estructuras en relación a los subsistemas de la MT, como es el caso de las tareas que involucran al ejecutivo central asociadas con activación de la CCA en la fase de fijación de la atención, así como activaciones de la CPFDL y corteza parietal) en tareas que implican el proceso de mantenimiento en sí e involucran a la agenda visoespacial (Harmony et al. 2004).

En cuanto a cambios en otras bandas de frecuencia, Jensen et al. (2002) reportaron un incremento en la banda alfa (9-12 Hz) durante el intervalo de mantenimiento en una tarea de Sternberg. Describieron un incremento sistemático del pico alfa sobre regiones posteriores y centrales bilaterales en relación al número de ítems a recordar. Los autores cuestionan que el ritmo alfa sea un ritmo no activo como se ha propuesto, ya que está relacionado con los procesos neurales responsables del mantenimiento de la MT ya sea directamente en el proceso de memoria o involucrando mecanismos de inhibición activa. Sin embargo, existen otros autores que reportan no incrementos sino disminuciones de potencia alfa (7.80 a 10.92 Hz) durante tareas tipo Sternberg (Fernandez et al., 2002; Harmony et al., 2004) asociados a las demandas atencionales de la tarea (Klimesch, 1999).

Respecto a la banda gamma, Jokish y Jensen (2007) solicitaron a los sujetos recordar la identidad y orientación de caras que les presentaban, utilizando un

registro de actividad electromagnética cerebral (MEG) simultáneo. Encontraron un incremento de la potencia alfa sobre el surco parieto-occipital durante la tarea de mantenimiento de la identidad de las caras, así como un incremento de la potencia gamma durante la tarea de memoria de la orientación de las caras, que según los autores refleja el mantenimiento de las representaciones visuales mientras que el incremento de actividad alfa es el resultado de un proceso de inhibición funcional.

Se ha postulado que las representaciones de ítems únicos de MT son mantenidas por un grupo de neuronas que mantienen una tasa de disparo fija. Sin embargo, para el mantenimiento de múltiples ítems de memoria se desconoce el mecanismo. Jensen (2006) planteó un modelo de la MT en el cual diversos ítems de memoria son activados secuencialmente en diferentes puntos de tiempo y cuyo mecanismo subyacente son oscilaciones gamma (30-80 Hz) y theta (4-8 Hz) que controlan la reactivación de la lista de ítems de memoria.

Lisman y Buzsáki (2008) han descrito un modelo en el que las oscilaciones theta-gamma trabajan juntas creando un código neural que permite la representación de múltiples ítems en un orden definido. Proponen que el patrón de disparo de un grupo de células activas representa un percepto o memoria en particular. Sin embargo, los ítems de memoria pueden ser selectivamente activados o recordados ya que se encuentran codificados de forma distribuida por pesos sinápticos en la red. Cada ítem de memoria es representado por células que disparan durante un ciclo gamma determinado. Así el primer ítem está representado por células que disparan en el primer ciclo gamma y los ítems sucesivos en ciclos gamma subsecuentes. El siguiente ciclo gamma es activado por distintas células de la misma red. El patrón entero de ciclos se puede repetir hasta el siguiente ciclo theta. De esta forma hay una clave que funciona como input al hipocampo al inicio de un ciclo theta y por un proceso de encadenamiento se van activando los ciclos gamma. De esta forma el límite de los ítems a recordar  $7 \pm 2$  está establecido por el número de ciclos gamma que caben en un ciclo theta.

## 2.- En Niños

Desde 1932 Berger encontró diferencias en la actividad eléctrica cerebral de base entre bebés, niños y adultos (Bell, 2002). Los estudios pioneros en el campo de desarrollo ontogénico de la actividad eléctrica cerebral demuestran la aparición de un ritmo entre 3 y 5 Hz sobre regiones occipitales a los 3 meses de edad que cambia por uno de entre 6 a 7 Hz hacia el final del primer año de vida (Hagne, 1972).

Durante la ejecución de tareas cognoscitivas, Pivick y cols. (1993) en su guía para el análisis del EEGq en la investigación, mencionaron la imposibilidad de estudiar las bandas de frecuencia encontradas en el EEG adulto en los niños.

En niños de 8 meses de edad Bell (2002) estudió el papel de tres bandas de frecuencia del EEG (3-5 Hz, 6-9 Hz, 10-12 Hz) durante una tarea de MT visuo-espacial. Se encontraron incrementos de potencia de la banda de los 6 – 9 Hz, además de mostrar una adecuada discriminación entre la línea base y la activación durante la tarea, así como una adecuada distinción entre las respuestas correctas e incorrectas.

Para examinar los cambios en el desarrollo de la actividad cerebral durante la MT en la infancia y niñez temprana, Bell y Wolfe (2007), compararon la ejecución de tareas de MT con registro simultáneo de EEG en niños de 8 meses, que volvieron a evaluarse a los 4.5 años. Durante la tarea de MT, hubo cambios en la potencia absoluta de todas las bandas en la mayoría de las regiones corticales; mientras que en los niños de 4.5 años la PA de los 6 - 9 Hz se incrementó específicamente sobre regiones frontales mediales. Respecto a la coherencia entre dos electrodos durante la tarea de MT se mostró baja coherencia entre diversos pares de electrodos a los 8 meses de edad, sin embargo a los 4.5 años la coherencia era mucho mayor y focalizada a pares de electrodos de las regiones frontales mediales-parietales y frontales mediales-occipitales.

Los autores concluyen que estos cambios en potencia y coherencia reflejan que la actividad eléctrica cerebral está ampliamente distribuida durante la infancia, mientras que en la niñez temprana se localiza sobre regiones frontales, volviéndose más especializada durante esta etapa del desarrollo para la MT.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los últimos años se ha dado un aumento en la sobrevida de niños con DCP y con ello, un incremento de la incidencia de trastornos cognoscitivos y de aprendizaje en esta población. Los factores que provocan DCP son diversos y una de las entidades patológicas más frecuentes es la LPV, que afecta sobre todo a la sustancia blanca, pero también a estructuras de sustancia gris cortical y subcortical como los NDM y reticular del tálamo, relacionados a procesos de MT y atención, respectivamente. La adecuada mielinización de la sustancia blanca y la conectividad funcional de las fibras córtico-corticales son necesarias para el funcionamiento adecuado de diversos procesos cognoscitivos.

Una de las principales consecuencias de la LPV son las alteraciones cognoscitivas que han sido poco estudiadas a la edad de 24 meses. La MT es uno de los procesos cognoscitivos más importantes enfocado a mantener la información necesaria para la solución de problemas y la toma de decisiones, lo que es crucial para el desarrollo de las habilidades escolares. En edades tempranas este proceso cognoscitivo ha sido poco estudiado y menos aún en condiciones patológicas o con técnicas psicofisiológicas como el EEG.

Muchos niños en edad escolar que presentan bajo rendimiento escolar y trastornos del aprendizaje, del lenguaje y de la atención tienen como antecedente de diversos factores de riesgo perinatal.

Con respecto a la actividad eléctrica cerebral asociada a la MT, se ha reportado la presencia de actividad delta, theta, alfa y gamma durante tareas de MT en adultos, sin embargo en niños se han encontrado incrementos en la banda de los 6 – 9 Hz sobre regiones frontales.

Por todo esto, en este trabajo se pretende estudiar el neurodesarrollo de la MT, con técnicas conductuales y electrofisiológicas, en niños con antecedente de LPV y compararlo con el de niños sanos, para generar conocimientos que permitirán analizar y diseñar posibles estrategias de prevención y neurohabilitación cognoscitivas.

### **III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1.- ¿Existen diferencias en el desempeño conductual durante una tarea de MT visuo-espacial entre niños con antecedente de LPV difusa en terapia neurohabilitatoria y niños sanos?

2.- ¿Existen diferencias en el espectro de potencia del EEG durante una tarea de MT visuo-espacial entre niños con antecedente de LPV difusa en terapia neurohabilitatoria y niños sanos?

#### **IV. HIPOTESIS**

- 1.- En la tarea de memoria de trabajo visuo-espacial los niños con antecedente de LPV difusa presentarán un mayor número de respuestas incorrectas y respuestas omitidas en comparación con los niños sanos.
  
- 2.- El espectro de potencia del EEG de la actividad de base de niños con antecedente de LPV difusa será distinto al de los niños sanos.
  
- 3.- Durante la condición de MT, el espectro de potencia del EEG de niños sanos será distinto al de los niños con LPV difusa.
  
4. Durante la condición de MT en comparación con atención, los niños sanos mostrarán incrementos de potencia en frecuencias del rango delta (1.56) generalizado y (2.34 y 3.12 Hz) sobre regiones temporales y occipitales derechas y theta (5.46, 6.64 Hz) generalizado con predominio frontal.
  
5. Durante la condición de MT en comparación con atención, los niños con PVL presentarán cambios de potencia en frecuencias y topografía distintas a los sanos.

## **V. OBJETIVOS**

1.- Determinar diferencias en el desempeño conductual durante una tarea de memoria de trabajo visuo-espacial en niños con antecedente de LPV difusa y niños sanos.

2.- Determinar diferencias en el espectro de potencia del EEG durante una tarea de memoria de trabajo visuo-espacial entre niños con antecedente de LPV difusa y niños sanos.

## **VI.- MATERIAL Y MÉTODO**

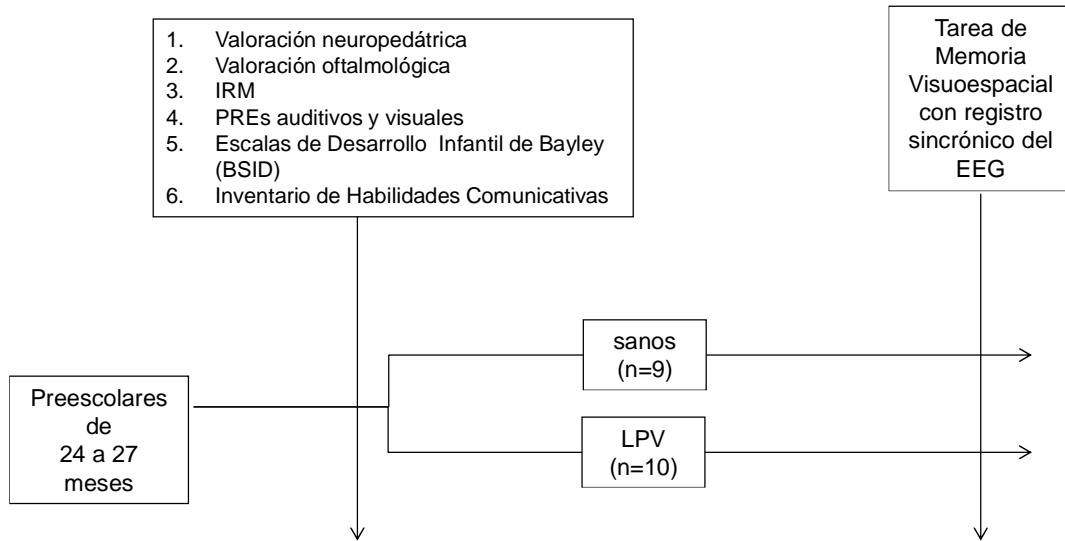
### **A. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Con el objetivo de evaluar el neurodesarrollo de la MT en niños de 24 a 27 meses de edad, con antecedente de LPV difusa y niños sanos, se realizó un estudio prospectivo, transversal y comparativo de éstos dos grupos. Todos los participantes de la muestra formaban parte de la población cautiva de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola”, del Instituto de Neurobiología, UNAM, y todos los niños con antecedente de LPV estuvieron en Terapia Neurorehabilitatoria. Ésta consiste en ejercicios que estimulan patrones normales del desarrollo con movimientos específicos que favorecen el control de la cabeza, verticalización del cuerpo, locomoción y cambios de postura. Dentro de los ejercicios se pueden encontrar: elevación de tronco, sentado en el aire, rodado con sábana, gateo en planos inclinados, arrastres en diferentes planos y marcha (Katona, 1988; Porras Kattz y Harmony, 2007). La terapia se realiza tres veces diarias por aproximadamente 45 minutos cada vez. Diariamente una de éstas ocasiones la realización de la terapia es revisada por un terapeuta experto con el objetivo de revisar y mejorar la ejecución de los papás. La duración de la terapia es hasta los 12 a 18 meses o hasta alcanzar la independencia motriz. Posterior a esta etapa los niños son revisados periódicamente cada mes y se trabaja en casa con terapia ocupacional y de lenguaje.

A los participantes se les realizó una historia clínica donde se registraron los antecedentes perinatales de importancia. Todos los niños fueron evaluados por un Neuropediatra y se les refirió a estudios de IRM, valoración oftalmológica, potenciales evocados visuales y potenciales auditivos, EEG diagnóstico y evaluación psicológica de las Escalas Bayley de Desarrollo, así como el Inventario de Habilidades Comunicativas Mc Arthur Bates. Ambos grupos realizaron una tarea de MT, en particular una versión de la tarea de respuesta demorada (DRT), con registro sincrónico de EEG. Se comparó la ejecución del desempeño conductual entre los grupos cuantificando el número de respuestas correctas, incorrectas y omitidas. También se comparó el espectro de potencia del EEG en las fases de reposo, atención y mantenimiento (memoria de trabajo) (Figura 9).



## Diseño del Estudio



**Figura 9.** Diseño del estudio. EEG: Electroencefalograma, IRM: Imagen por Resonancia Magnética, LPV: Leucomalacia Periventricular.

## **B. SUJETOS**

Participaron 10 niños con antecedente de LPV difusa en terapia Neurohabilitatoria y 9 niños sanos de acuerdo a los siguientes criterios.

### **Niños con antecedente de LPV**

#### **1- Criterios de inclusión**

- Edad de 24 a 27 meses de edad corregida.
- Diagnóstico de LPV difusa por datos clínicos y de IRM.
- Haber recibido o estar recibiendo Terapia Neurohabilitatoria

#### **2- Criterios de exclusión**

- DCP distinto a LPV difusa.
- Escalas del BSID clasificadas con retraso significativo
- Revisión oftalmológica anormal.
- Potenciales Evocados Visuales y Auditivos anormales.
- Alteraciones en la comprensión de lenguaje que afecten el desempeño de la tarea de MT.

#### **3- Criterios de eliminación**

- No concluir los estudios o desarrollar alguna reacción adversa durante la realización de éstos.

### **Niños sanos**

#### **1- Criterios de Inclusión**

- Edad de 24 a 27 meses.

#### **2- Criterios de exclusión**

- Antecedente de algún factor de riesgo para DCP.
- Escalas del BSID clasificadas con retraso significativo.
- Valoración Neuropediátrica, EEG o IRM anormales.
- Revisión oftalmológica anormal.
- Potenciales Evocados Visuales y Auditivos anormales.
- Alteraciones en la comprensión de lenguaje que afecten el desempeño de la tarea de MT.

#### **3- Criterios de eliminación**

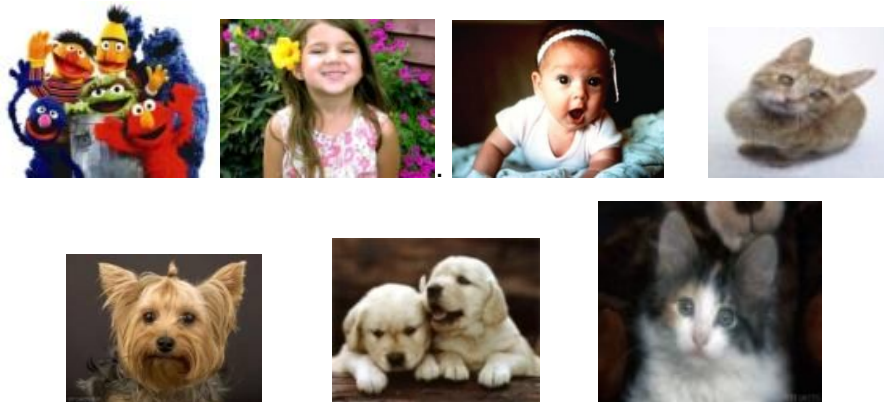
- No concluir los estudios o desarrollar alguna enfermedad cerebral en el curso del estudio.

Se realizaron llamadas telefónicas a los padres de aquellos participantes que cumplieran con los criterios de inclusión y se les explicó en qué consistía el estudio. Los que aceptaron participar firmaron una carta de consentimiento informado y fueron evaluados con todos los estudios mencionados anteriormente.

*Diseño de Estímulos:* Con el fin de determinar los estímulos a utilizar en la DRT se realizaron pruebas de preferencia visual. De un banco de 15 imágenes, se compararon cada una de ellas contra todos los demás (105 comparaciones). De las 15 imágenes, seis fueron obtenidas del International Affective Pictures System (IAPS) (Lang, Bradley y Cuthbert, 1997), siete fueron proporcionadas por la Dra. Adele Diamond del Laboratorio de Neurociencias Cognitivas del Desarrollo de la *University of British Columbia* y dos imágenes (una de Plaza Sésamo y otra de una cara de una mujer) de internet.

Se dejó cada par de imágenes en la pantalla durante 5 s y se calificó la preferencia como la primera respuesta de orientación que realizaron los niños.

Los estímulos que resultaron de una mayor saliencia fueron 7: imagen de Plaza Sésamo (49 preferencias/ 105), cara de niña IAPS (36 / 105), cara de bebé de IAPS (33/ 105), cuerpo de gato completo (35/ 105), dos perros (33 preferencias de 105), cara de perro (33 preferencias de 105) y cara de gato (29 preferencias de 105) (Figura 10).



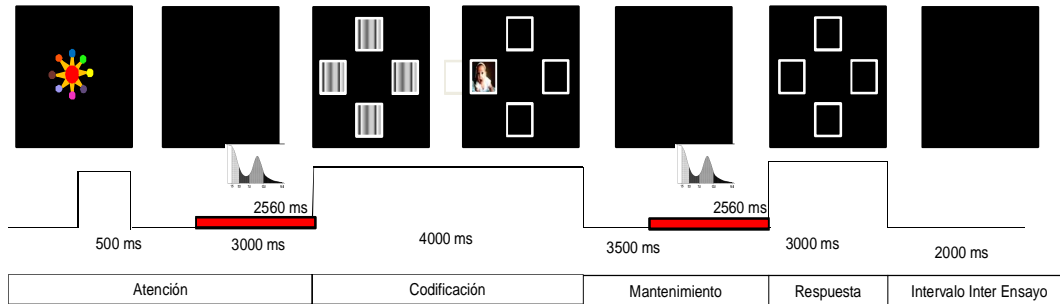
**Figura 10.** Siete imágenes salientes utilizadas en la DRT.

### **C. PROCEDIMIENTO**

Tarea de MT visuoespacial: Para la obtención de la línea base de actividad electroencefalográfica, a cada participante se le realizó un registro de EEG de 19 canales con una duración de 5 minutos en reposo con ojos abiertos, viendo videos para niños. Se solicitó a los padres permanecer sentados, relajados y en silencio, haciéndoles énfasis en sostener a los participantes sobre sus piernas. Se utilizó una versión digital de la DRT elaborada en el programa de estimulación MindTracer (Neuronic Mexicana, México). Este programa se sincronizó con el sistema de registro del EEG. Se sentó a los niños sobre las piernas de sus padres a 41 cm de una pantalla de 48 cm de ancho, con el fin de obtener 20° de distancia angular en todas las posiciones de búsqueda. El niño debía buscar una imagen escondida realizando un movimiento sacádico hacia una de cuatro posibles posiciones (arriba, abajo, derecha e izquierda). La tarea requiere que el participante actualice en cada ensayo su memoria de donde está escondido el estímulo saliente e inhibir su búsqueda donde estuvo escondido con anterioridad.

La tarea DRT diseñada consistió en 28 ensayos de 4 fases cada uno: en la primer fase (fase de atención) se presentó un estímulo de atención (asterisco de color) sobre un fondo negro durante 500 ms, posteriormente se mantuvo la pantalla en blanco durante 3000 ms. En la segunda fase (codificación) se presentaron cuatro ventanas cubiertas en un fondo negro con 20° de separación angular horizontal y vertical, y en las posiciones: arriba, abajo, a la derecha e izquierda del punto de fijación central, durante 2000 ms. Posteriormente se presentaron las mismas cuatro ventanas en las posiciones anteriormente descritas pero destapadas; en esta fase se presentó el estímulo que los niños debían buscar en una de las cuatro posiciones, durante 2000 ms. En una tercera fase (mantenimiento) se mantuvo la pantalla oscura durante 3500 ms sin ningún elemento de distracción con el fin de obtener las ventanas de registro del EEG correspondientes al mantenimiento de la MT. Finalmente, en una cuarta fase (fase de respuesta) se presentaron las mismas cuatro ventanas equidistantes durante 3000 ms, sin ninguna imagen dentro de ellas con el fin de que el niño realizara una sacada hacia la posición donde estaba la imagen saliente en la fase de codificación. El intervalo interensayo fue de 2000 ms (Figura 11). La tarea tuvo una duración total de 7 minutos y 32 s, un tiempo

requerido de atención sostenida adecuado. A los niños que no completaron el porcentaje mínimo de respuestas correctas en una sesión de DRT, se les citó para completar el número de ventanas correctas para el análisis del espectro de potencia en una segunda sesión.



**Figura 11.** Tarea de MT visuo-espacial. Se muestran las fases de la tarea y su duración. Se muestran en rojo las fases en las que fueron seleccionadas las ventanas para el análisis del espectro de potencia del EEG.

Se colocó una cámara infrarroja oculta enfrente del niño, conectada a un monitor y un equipo de videograbación de tres canales, para registrar en forma simultánea y sincrónica la respuesta conductual del niño a la DRT, el EEG y el electro-oculograma y calificarla fuera de línea por dos observadores. Para evaluar la confiabilidad entre observadores, se utilizó el coeficiente Kappa de Cohen (Fleiss, 1981).

Se consideró una respuesta correcta cuando el niño realizaba un movimiento sacádico hacia la posición donde se presentó el estímulo saliente en cada ensayo.

Durante la fase de respuesta y de intervalo entre ensayos, se solicitó a la madre que reforzara verbal y socialmente al niño cuando obtuviera una respuesta correcta en el ensayo (“¡Muy bien!, ¡Lo encontraste!”).

Se realizó un análisis del número de respuestas correctas e incorrectas de la DRT. Se cuantificaron las respuestas incorrectas y se clasificaron en cuatro tipos: no codificaciones, perseveraciones, no perseveraciones y no respuestas. Las no codificaciones significaban que el niño no miraba o codificaba al estímulo durante la fase de codificación de un ensayo. Se clasificaban como perseveraciones cuando el niño codificaba adecuadamente pero en la fase de respuesta tenía una respuesta de orientación visual hacia la posición donde el

estímulo había aparecido en el ensayo inmediato anterior. Las no perseveraciones significaban que el niño codificaba adecuadamente pero durante la fase de respuesta tenía una respuesta de orientación hacia una posición incorrecta que tampoco era el lugar donde había salido el estímulo en el ensayo inmediato anterior. Finalmente las no respuestas (respuestas omitidas) significaban que el niño codificaba adecuadamente pero no tenía una respuesta de orientación sino hacía otra cosa (mirar la cámara, mirar hacia otro lugar fuera de la pantalla, llorar o estar distraído, etc.).

En forma simultánea se efectuó un registro de EEG sincronizado a las fases de atención, mantenimiento y reposo en 19 derivaciones (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2) con un montaje monopolar referenciado a los lóbulos auriculares cortocircuitados, usando un sistema Medicid 4 (Neuronic Mexicana).

Se analizaron las ventanas de EEG libres de artefacto, en los últimos 2560 ms del período de atención para compararse con los últimos 2560 ms del período de mantenimiento (Figura 11).

Se realizó un análisis de banda estrecha comparando las 24 frecuencias (de los 0.781 Hz y van aumentando 0.391 Hz hasta la última frecuencia que es de 18.750 Hz) de los 16 electrodos de cada una de las condiciones de reposo, atención y mantenimiento.

## D. MATERIAL

- Programa de estimulación Mind Tracer.
- Electroencefalógrafo Digital *Neuronic Medicid* de 19 canales.
- Gorras de distintos tamaños para niño EEG para 19 canales.
- Gel conductor.
- Alcohol.
- Gasas.
- Algodón.
- Cinta Micropore.
- Electrodo de disco.
- Programa de software *Track-Walker 5.1.1*
- Camara digital infrarroja.
- Programa de análisis EP.
- Programa Neest V 2.0

## **E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para analizar las diferencias conductuales entre los grupos y determinar si los grupos eran comparables en edad y escalas del BSID (MDI, PDI) se realizó una prueba U de Mann Withney con el programa STATISTICA 7.

Para el análisis de banda estrecha de los espectros de potencia del EEG, se realizó un ANOVA de 2 x 2, con los factores intergrupo: grupo (LPV o sano) e intragrupo: condición (Memoria, Atención y Reposo). Como pruebas Post-hoc se utilizaron pruebas t. Por las comparaciones múltiples que se realizan, el programa estadístico corrige el umbral de decisión elegido, utilizando el método de la teoría de campo aleatorio (RFT por sus siglas en inglés para *random field theory*) (Worsley, Cao, Paus, Petrides, Evans, 1998). Se utilizó el programa Neest versión 2.0.



## VII.- RESULTADOS

Participantes: El grupo de niños sanos estuvo conformado por nueve niños, tres del sexo femenino y seis del masculino con una media de  $26.5 \pm 0.7$  meses de edad y un promedio de  $38.2 \pm 1.3$  semanas de gestación. El grupo de niños con LPV estuvo conformado por diez niños, tres del sexo femenino y siete del masculino con una media de  $26 \pm 1.1$  meses de edad corregida y un promedio de  $31 \pm 4.6$  semanas de gestación (Tabla 1). La edad corregida es la edad que tendría el niño si hubiera nacido a término, es decir a las 40 semanas de edad gestacional, se calcula restando a la edad real las semanas de gestación que le faltaron al niño para nacer a término.

Tabla 1. Características clínicas de la muestra

	Sanos n=9	LPV n=10
Edad (meses)	$26.5 \pm 0.7$	$26 \pm 1.1$
Niñas	3	3
Edad gestacional (semanas)	$38.2 \pm 1.3$	$31 \pm 4.6^{**}$
Peso al nacer (g)	$3218.3 \pm 247.1$	$1689.5 \pm 776.5^{**}$
Apgar (1-min)	$8.5 \pm 0.5$	$7 \pm 1.0^{**}$
Apgar (5-min)	$9.1 \pm 0.3$	$8.3 \pm 0.9^*$
MDI	$101.7 \pm 15.7$	$88.4 \pm 11.9^*$
PDI	$105.3 \pm 8.9$	$98.7 \pm 11.0$

\*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.005$ . MDI (*Mental Developmental Index*, Índice de Desarrollo Mental de las Escalas Bayley del Desarrollo), PDI (*Psychomotor Developmental Index*, Índice de Desarrollo Motor).

Como se mencionó anteriormente todos los niños con antecedente de LPV estuvieron en terapia neurohabilitatoria durante  $16.9 \pm 2.6$  meses, la cual comenzó a una edad post concepcional de 39.5 meses (Tabla 2).

### A. RESULTADOS CONDUCTUALES

Se realizó la tarea DRT visuoespacial con registro sincrónico de Video-EEG a los 19 niños. Se calificó fuera de línea por un observador y un segundo observador revisó los videos. Con la finalidad de obtener la confiabilidad intra e

inter observadores se utilizó el coeficiente Kappa de Cohen, obteniéndose valores de 0.80 y 0.79 respectivamente.

Tabla 2. Terapia Neurohabilitatoria.

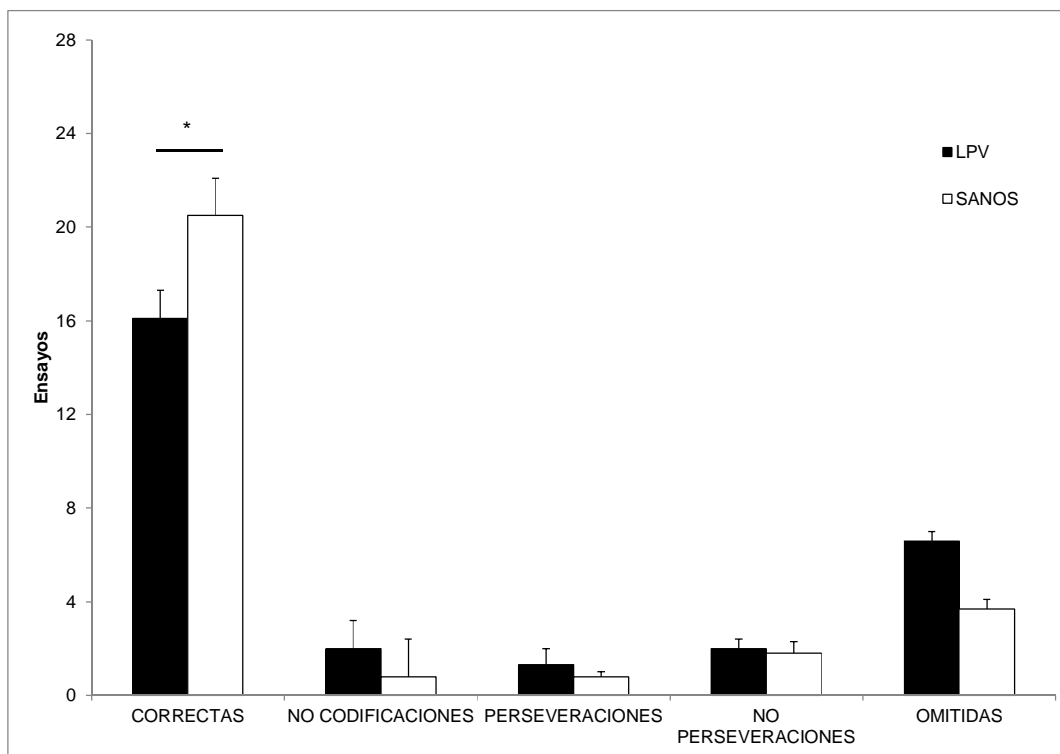
NIÑO	TIPO DE TERAPIA NEUROHABILITATORIA	EDAD CORREGIDA DE INICIO DE TERAPIA (SEMANAS)	PATRONES ADQUIRIDOS					MOV. POST AUTO NOMOS 10 a 11 meses	Duración de terapia (meses)	MARCHA INDEPENDIENTE 11 a 15 meses	TONO MUSCULAR INICIAL	SIGNOS DE ALARMA
			CONTROL CEFALICO 2 a 4 meses	POSICION DE SENTADO 5 a 8 meses	REACCIONES DE PROTECCION 7 a 8 meses	PATRONES DE ARRASTRE 7 a 8 meses	GATEO 8 a 10 meses					
1	Bobath	41	0	0	0	0	+1	+1	19	+1	Hipertonico general	E, I, H.
2	Katona	40	+1	0	+1	+1	+1	+3	16	+1	Mixto	AP, MP, MC, PC
3	Katona	37	0	0	0	+1	+1	+3	16	+1	Hipotonía general	AP
4	Katona	47	0	0	+1	+2	+1	+3	16	+1	Hipotonía general	AP, PC
5	Mixta	41	0	0	-2	+1	0	0	14	0	Mixto	AP, MP, MC, PC
6	Mixta	37	+2	0	+1	0	+1	+1	16	+1	Mixto	MP, MC, PC, E
7	Bobath	40	+4	+1	+1	+2	+1	+1	14	0	Hipertono extremidades	I, H.
8	Katona	36	+1	+1	+1	+4	+4	+5	20	+5	Normal	AP
9	Bobath	37	+3	+2	+2	+3	+2	+10	22	+7	Hipertonico general	E, I, H.
10	Katona	42	0	0	+1	+1	+1	?	16	+1	Hipertonico general	AP, MP, PC
		39.5±3.2							16.9±2.6			

Se muestran en la tabla diferentes hitos del desarrollo y la edad esperada en meses a la que los niños deben alcanzarlos. En la tabla se marcó un 0 si los adquirieron en un tiempo adecuado, un signo positivo si los adquirieron tiempo después del esperado y un signo negativo si los adquirieron antes de lo esperado. E: estrabismo, I: irritabilidad, H: reflejo de hiperextensión, AP: aducción de pulgares, MP: marcha en punta, MC: marcha cruzada, PC: puños cerrados.

Los niños con antecedente de LPV obtuvieron un promedio más bajo de respuestas correctas que los niños sanos ( $16.1 \pm 3.9$  versus  $20.5 \pm 5.0$ ) ( $p=0.04$ ). Para las respuestas incorrectas, el grupo de LPV presentó el doble de no codificaciones ( $2 \pm 2.3$  versus  $0.8 \pm 0.6$ ) y no respuestas ( $6.6 \pm 3.8$  versus  $3.7 \pm 3.6$ ) que el grupo de sanos, sin embargo no se encontraron diferencias significativas (Figura 12).

## B. ESPECTROS DE POTENCIA DEL EEG

Para determinar diferencias en el espectro de potencia del EEG entre grupos (LPV y sanos) así como entre condiciones (reposo, atención y memoria) se realizó una prueba ANOVA de 2 x 2, con un factor intergrupo (grupo) y uno intragrupo (condición). Los resultados se muestran a continuación, desglosados por factores: factor 1: grupos y factor 2: condición, así como pruebas t post-hoc de cada uno de los factores. Finalmente se muestran las interacciones del ANOVA global.



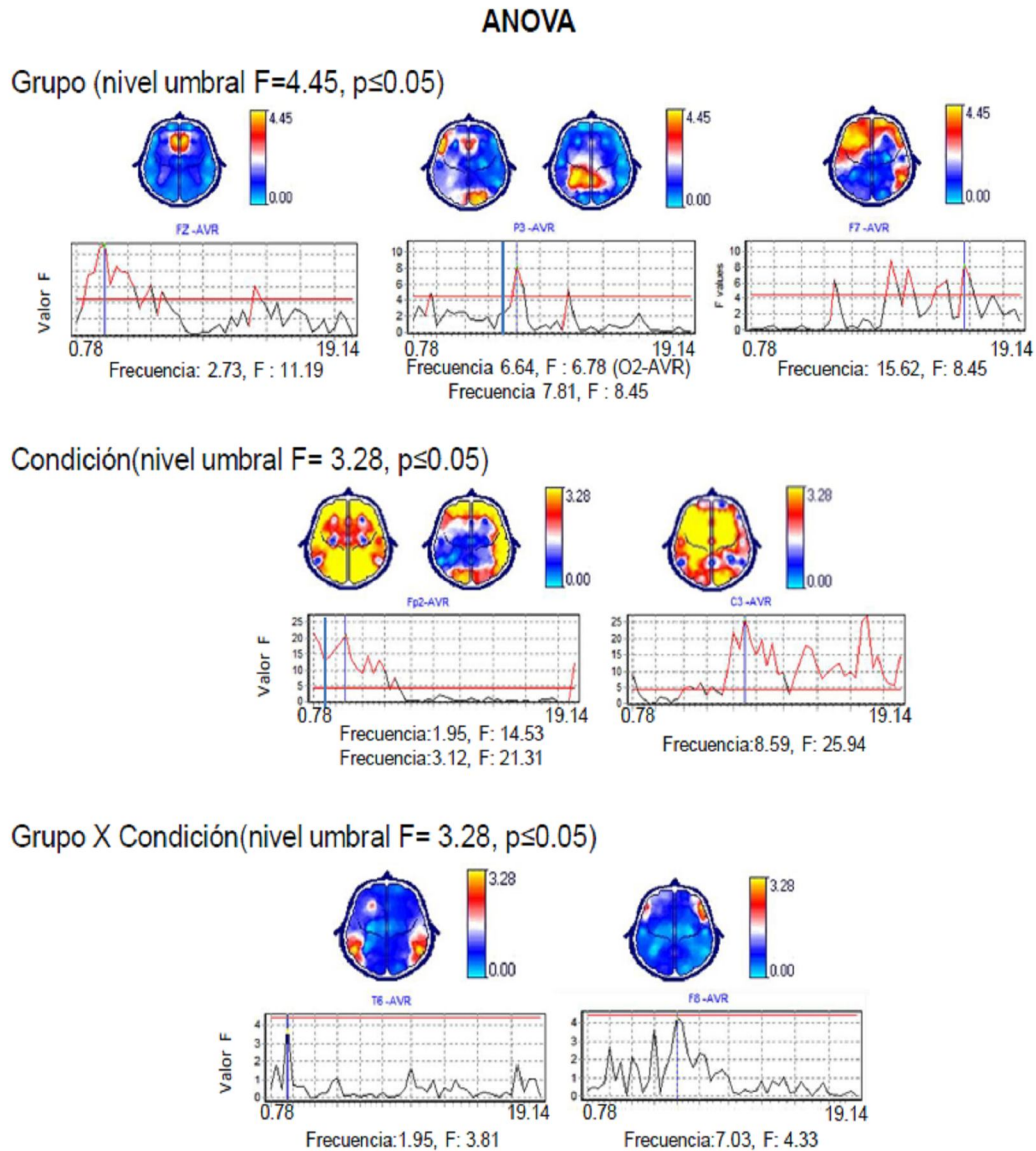
**Figura 12.** Promedio de respuestas correctas y errores en la tarea de MT visuoespacial. En negro las respuestas para el grupo de LPV y en blanco para el grupo de sanos. El grupo LPV mostró menos respuestas correctas que el grupo de sanos (\* $p = 0.04$ ). Las líneas verticales muestran la desviación estándar.

## 1. RESULTADOS DEL ANOVA GLOBAL

### 1.1 DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS (LPV vs Sanos)

Se encontraron diferencias significativas ( $F = 4.45$ ,  $p < 0.05$ ) en los rangos de frecuencia de 1.56 a 5.86 Hz sobre regiones fronto-centrales (FZ-AVR). De

6.64 a 8.20 Hz sobre regiones fronto-parietales izquierdas y occipitales derechas (F7, P3, O2-AVR). Y de 9.77 a 19.53 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporales derechas (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T6-AVR) (Figura 13, Tabla 3).



**Figura 13.** Comparación de los espectros de potencia del EEG entre grupos. ANOVA global. Se muestran algunas de las frecuencias representativas acompañadas de una gráfica con todas las frecuencias de la banda estrecha en el eje horizontal y los valores F en el eje vertical. La línea azul vertical representa la frecuencia en cuestión. La línea roja horizontal, el umbral estadístico. Los mapas topográficos muestran en amarillo la región cerebral en la que se encontraron las diferencias significativas.

## **1.2 DIFERENCIAS ENTRE CONDICIONES (Reposo vs Atención vs MT)**

Se encontraron diferencias significativas ( $F= 3.28$ ,  $p < 0.05$ ) en el rango de frecuencias de 1.17 a 7.03 Hz en todas las regiones cerebrales, excepto sobre la línea media (Fp1, Fp2, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2-AVR), de 7.42 a 9.77 Hz sobre regiones fronto-centrales bilaterales, temporo-parietales izquierdas y occipitales derechas (F3, F4, C3, C4, P3, T3, T5, O2-AVR). Y finalmente en las frecuencias de 10.16 a 19.14 Hz sobre regiones frontales izquierdas y centro-parietales bilaterales (F3, C3, C4, P3, P4-AVR) (Figura 13, Tabla 4).

## **2. ANALISIS POST HOC DE LAS DIFERENCIAS INTERGRUPO**

### **2.1 DIFERENCIAS INTERGRUPO EN EL ESTADO DE REPOSO**

En el rango de frecuencias de 1.17 a 8.03 Hz se encontró mayor potencia ( $t = 1.74$ ,  $p < 0.05$ ) en el grupo de LPV que en el de sanos sobre regiones frontales centrales; temporo-occipitales bilaterales y parietales izquierdas (Fz, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T4, T5, O1, O2, P3-AVR). Por otra parte, se encontró menor potencia ( $t = 1.74$ ,  $p < 0.05$ ) en el grupo de LPV que en el de sanos de 9.77 a 19.14 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporales derechas (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T6-AVR) (Figura 14, Tabla 3).

### **2.2 DIFERENCIAS INTERGRUPO EN LA CONDICION DE ATENCIÓN**

En el grupo de niños con antecedente de LPV se observó mayor potencia ( $t = 1.74$ ,  $p < 0.05$ ) que en el de sanos en el rango de frecuencias de 1.17 a 5.86 Hz sobre regiones fronto-centrales, parietales izquierdas y frontales, centrales y occipitales bilaterales (Fz, P3, F3, F4, F8, C3, C4, O1, O2-AVR), y de 6.64 a 19.14 Hz sobre regiones fronto-centrales, parietales bilaterales, temporales izquierdas y occipitales derechas (Fz, P3, P4, T3, O2-AVR). Por otra parte, se encontró menor potencia ( $t = 1.74$ ,  $p < 0.05$ ) en el grupo de niños con LPV que en el de sanos de 6.64 a 19.14 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporales derechas (Fp1, Fp2, F4, F7, F8, T6-AVR) (Figura 14, Tabla 3).

Tabla 3. ANOVA factor grupo y pruebas t entre grupos.

ANOVA GRUPOS			Pruebas t (Reposo)		Pruebas t (Atención)		Pruebas t (MT)	
Frecuencia	F*	Topografía	LPV	Sanos	LPV	Sanos	LPV	Sanos
1.17	5.33	O1	↑ Fz, O1, O2		↑ C4, P3, O1, Fz		↑ Fz, P3, T3, O1	
1.56	7.48	Fz	↑ Fz, T5		↑ Fz		↑ Fz, P3, T3, O1	
1.95	4.9, 7.77	P3, Fz	↑ F3, F4, C4, O2, F8, T4, T5, Fz		↑ Fz		↑ Fz, P3, T3, O1	
2.34 - 5.47	4.88 a 11.19	Fz	↑ Fp1, C3, C4, F7, F8, T4, T5, Fz, C3, P3, P4, O1		↑ Fz, F3, F4, C3, C4, F8, P3, O2		↑ Fz, P3, T3, O1	
5.86	5.45, 6.16	O1, Fz	↑ Fz, O1		↑ O1		↑ Fz, P3, T3, O1	
6.64	6.77, 6.3, 5.46	O2, F7, Fz	↑ C3, T5, Fz			↑ Fp1, F7	↑ Fz, O2	↑ F7
7.03	5.43	O2	O1, T5, Fz		↑ O2	↑ F7	↑ Pz	↑ F8
7.81	8.45, 5.41	P3, Pz	↑ P3		↑ P3, Pz		↑ Pz, P3	
8.20	6	P3	↑ P3				↑ Pz, P3, Cz	
9.77 - 10.16	5.4 - 10.66	F8, T6	↑ O2			↑ Fp1, Fp2, F4, F7, F8		↑ F8, T6
10.55 - 10.94	6.06 - 9.25	F7, F8		↑ Fp2, F4, F7, F8, T6		↑ F7, F8		↑ F7, F8, T6
11.33	5.38, 7.23, 7.35	P3, F8, T6	↑ Fz	↑ F8, T6	↑ P3	↑ Fp2, F4, T6	↑ P3	↑ F8, T6
11.72 - 12.11	5.1 - 7.64	F7, F8, T6		↑ Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T6		↑ Fp1, Fp2, F4, F7, F8	↑ T3	↑ F7, F8, F3, T6
12.5	5.29, 6.52	Fp2, F8		↑ Fp1, F3, F4, T6	↑ P4, O2	↑ Fp2		↑ F8
12.89	10.63, 7.09, 6.07	F8, T3, Fz	↑ T3	↑ F4, T6	↑ P4, T3, Fz	↑ F8	↑ P3, O1, T3	↑ F3, F8
13.28	4.87, 4.61	F8, Fz	↑ C3, O1	↑ Fp2, F3, F4, F7, T6	↑ Fz	↑ Fp2		↑ F8
13.67	5.34, 4.98	F7, F8		↑ F3, T6, Cz	↑ Fz	↑ F4, F7		↑ F8, T6
14.06	5.69, 5.1, 6.43	F7, F8, T6		↑ Fp2, F7, T6		↑ Fp2		↑ F7, F8, T6
14.45	6.29	F7	↑ O1	↑ F7, T6	↑ Fz	↑ Fp1, Fp2, F7		↑ F8
14.84	5.22	F8		↑ T6				
15.23	5.27, 5.54	Fp1, F8		↑ Fp1, Fp2, F3, T6	↑ P4, Fz	↑ Fp1, Fp2		↑ F8
15.62	8.45, 5.35	F7, F8	↑ C3, Pz	↑ Fp2, F3, F4, F7, T6	↑ T3, Fz	↑ Fp2, F7	↑ T3, Fz	↑ F8
16.02	6.56, 6.12	F7, F8	↑ C3	↑ Fp2, F7, T6		↑ F8	↑ P4	↑ F7, F8
16.41	5.91	F8			↑ P3, Fz	↑ Fp2, F8	↑ P4	↑ F7, F8
16.80	7.36, 5.47	Fp2, F8		↑ Fp2, T6, O2		↑ Fp2	T3	↑ F8
17.19	4.79, 4.69	Fp2, F4		↑ Fp2, F4, T5, T6		↑ Fp2, F4		
17.58	5.41	Fp2		↑ F3, T6	↑ Fz	↑ Fp2		↑ Fp2, F7
18.36	4.69	Fp2		↑ Fp2, T6	↑ P4	↑ Fp2, F4		
19.14	5.09	Fp2		↑ Fp2, T6		↑ Fz		↑ F7, F8

## **2.3 DIFERENCIAS INTERGRUPO EN EL ESTADO DE MEMORIA DE TRABAJO**

En el grupo de niños con antecedente de LPV se registró mayor potencia ( $t = 1.74$ ,  $p < 0.05$ ) que en el de sanos en el rango de frecuencias de 1.17 a 6.64 Hz sobre regiones fronto-centrales, témporo-parietales izquierdas y occipitales bilaterales (Fz, T3, P3, O1, O2-AVR), y de 7.03 a 8.20 Hz sobre regiones parietales centrales y parietales izquierdas (PZ, P3-AVR).

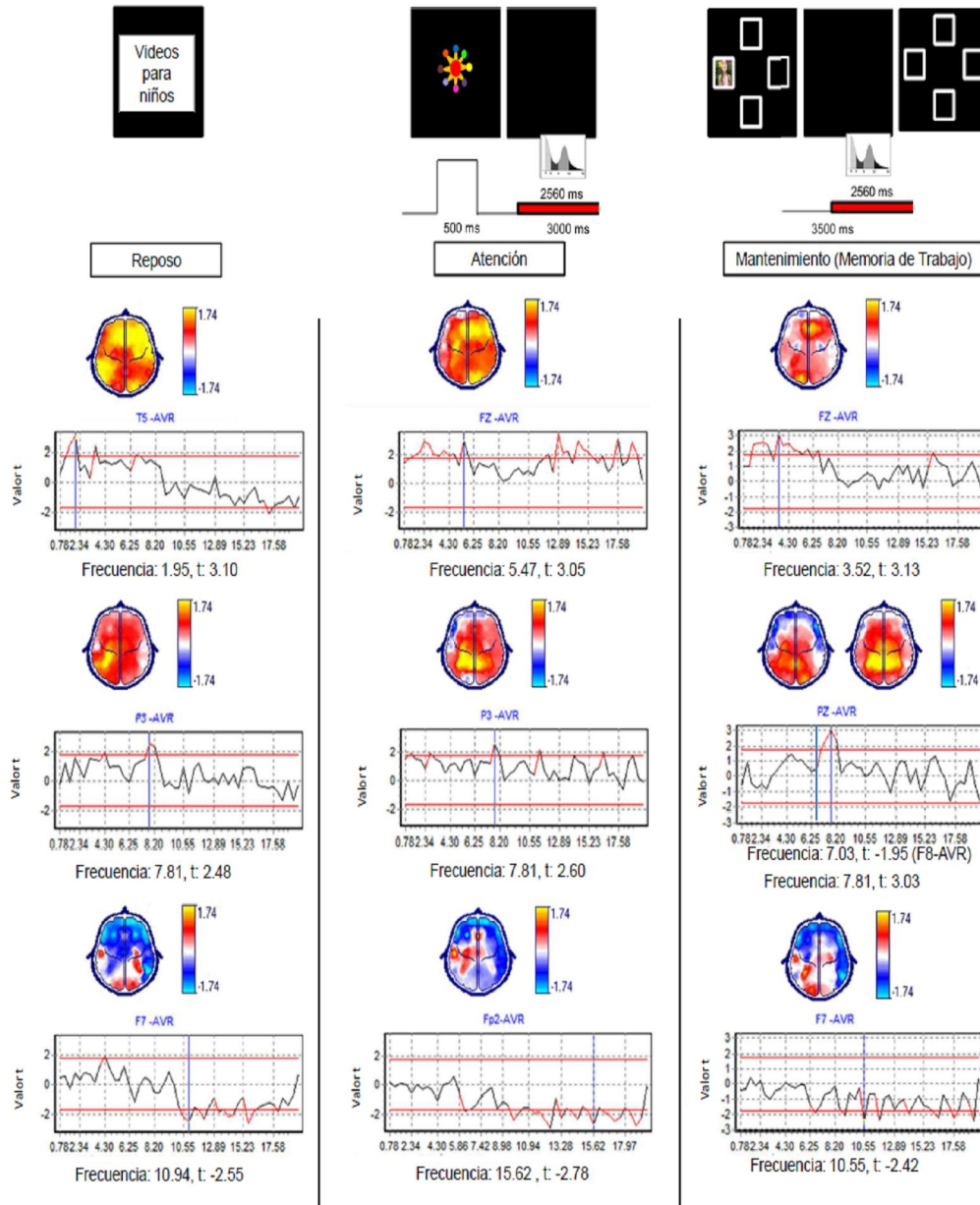
Por otra parte, en el grupo de LPV se encontró menor potencia ( $t=1.74$ ,  $p<0.05$ ) que en el de los sanos de 7.03 a 8.20 Hz sobre regiones frontales derechas (F8-AVR), y de 9.77 a 19.14 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporales derechas (Fp2, F3, F7, F8, T6-AVR) (Figura 14, Tabla 3).

## **3. ANALISIS POST HOC DE LAS DIFERENCIAS INTRAGRUPO (ENTRE CONDICIONES)**

### **3.1 COMPARACIÓN ENTRE EL REPOSO Y LA ATENCIÓN EN NIÑOS SANOS**

Se observó mayor potencia ( $t = 1.86$ ,  $p < 0.05$ ) en el estado de atención que en el de reposo en el rango de frecuencias de 1.17 a 7.03 Hz sobre regiones frontales bilaterales, témporo-parietales derechas y occipitales izquierdas (Fp1, Fp2, F7, F8, T4, T6, P4, O1-AVR).

Sin embargo, se encontró menor potencia ( $t = 1.86$ ,  $p < 0.05$ ) en el estado de atención que en el de reposo de 7.81 a 19.14 Hz sobre regiones frontales, centrales, parietales y occipitales izquierdas (F3, C3, P3, O1-AVR) (Figura 15).



**Figura 14.** Análisis post hoc de la diferencia intergrupo en cada una de las condiciones: reposo, atención y mantenimiento. Se observan los valores t en el eje vertical. Valores t positivos, en amarillo en el mapa topográfico, implican mayor potencia en el grupo de LPV en comparación con el grupo de sanos. Valores t negativos, en azul en el mapa topográfico, implican mayor potencia en el grupo sanos en comparación con el grupo LPV ( $t = \pm 1.74$ ,  $p < 0.05$ ).



### **3.2 COMPARACIÓN ENTRE EL REPOSO Y LA ATENCIÓN EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE LVP**

Se encontró mayor potencia ( $t = 1.83, p < 0.05$ ) en el estado de atención que en el de reposo en el rango de frecuencias de 1.17 a 7.03 Hz sobre regiones fronto-parieto-occipitales bilaterales y temporales derechas (Fp1, Fp2, F7, F8, P3, P4, O1, O2, Pz-AVR).

Por otra parte, se registró menor potencia ( $t = 1.83, p < 0.05$ ) en el estado de atención que en el de reposo de 7.42 a 19.14 Hz sobre todas las regiones cerebrales con excepción de las occipitales (F3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, Fz, Pz, Cz-AVR) (Figura 15).

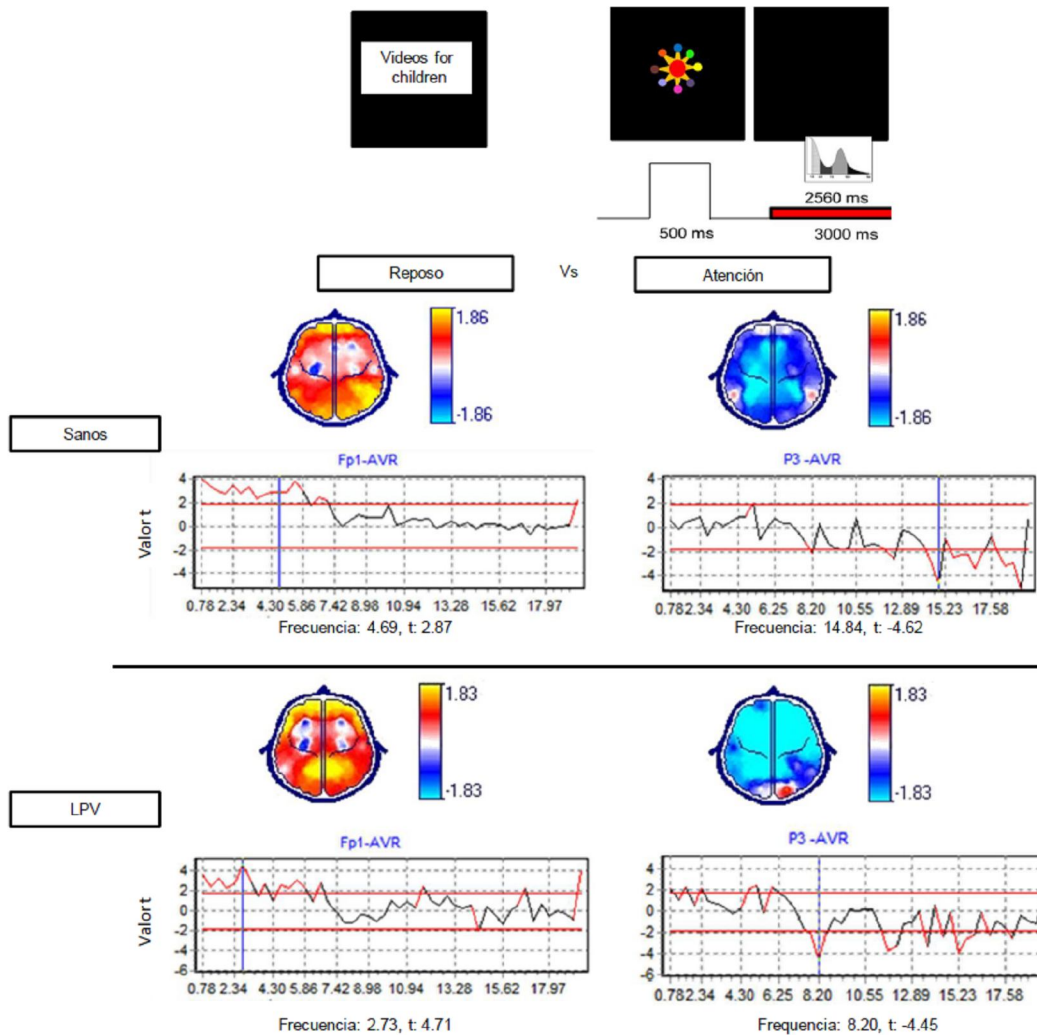
### **3.3 COMPARACIÓN ENTRE LA ATENCIÓN Y LA MEMORIA EN NIÑOS SANOS**

Se registró mayor potencia ( $t = 1.83, p < 0.05$ ) en el estado de memoria que en el de atención en el rango de frecuencias de 1.17 a 2.34 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporo-parieto-occipitales derechas (Fp1, F3, F7, F8, P4, T6, O2-AVR) y en las frecuencias 14.06 Hz y 15.23 Hz sobre regiones temporo-parieto-occipitales derechas (T6, P4, O2-AVR) (Figura 16, Tabla 4).

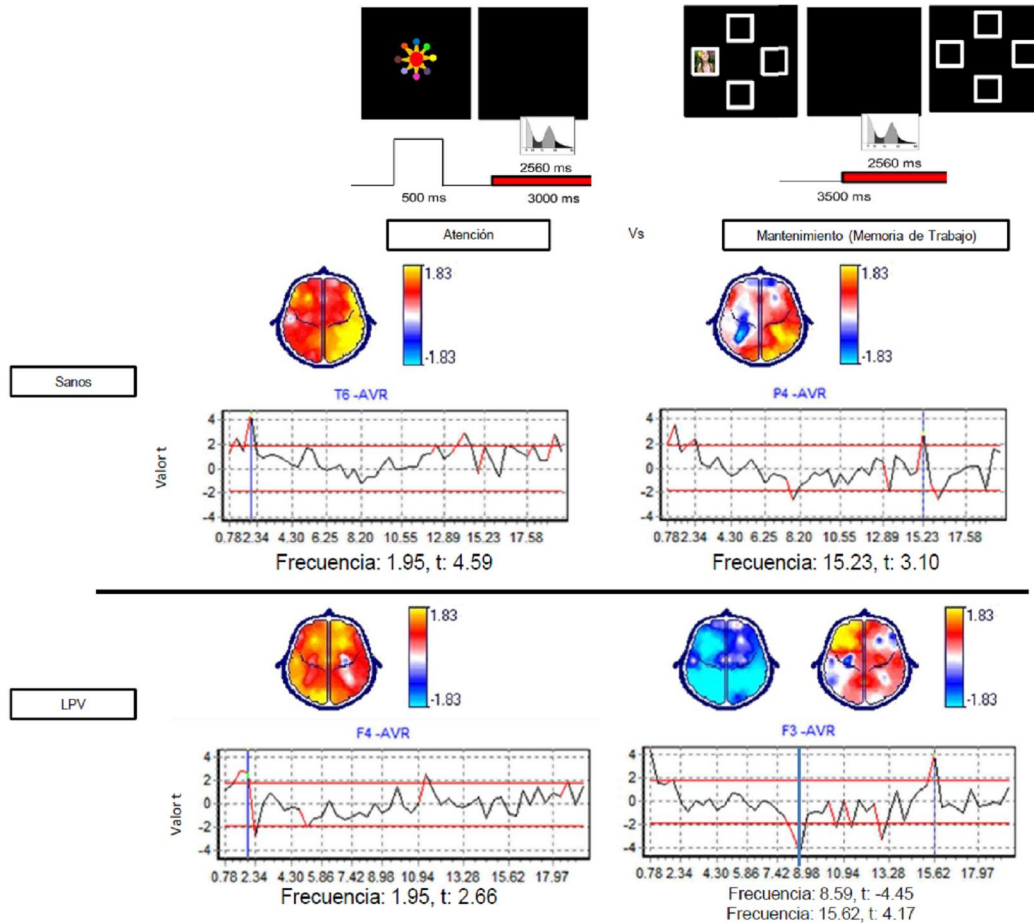
### **3.4 COMPARACIÓN ENTRE LA ATENCIÓN Y LA MEMORIA EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE LPV**

Se encontró mayor potencia ( $t = 1.83, p < 0.05$ ) en el estado de memoria que en el de atención en el rango de frecuencias de 1.17 a 3.52 Hz sobre regiones fronto-parietales bilaterales y centro-occipitales izquierdas (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, C3, P3, P4, O1, Cz, Pz-AVR), y de 9.37 a 19.14 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporales derechas (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, T4-AVR).

Por otra parte se encontró menor potencia ( $t = 1.83, p < 0.05$ ) en el estado de memoria que en el de atención de 3.91 a 8.98 Hz sobre regiones frontales, temporales, centrales y occipitales bilaterales (F3, F4, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1, O2, Fz, Pz, Cz-AVR) (Figura 16, Tabla 4).



**Figura 15.** Análisis post hoc de las diferencias entre las condiciones de reposo y de atención en ambos grupos ( $p < 0.05$ ). Los valores t positivos, en amarillo en el mapa topográfico, implican incrementos de potencia durante la condición de atención en comparación con el reposo. Valores t negativos, en azul en el mapa topográfico, implican disminuciones de potencia durante el estado de atención en comparación con la línea base.



**Figura 16.** Análisis post hoc entre las condiciones de atención y de mantenimiento o MT en ambos grupos ( $p < 0.05$ ). Los valores t positivos, en amarillo en el mapa topográfico, implican incrementos de potencia durante la condición de MT en comparación con la atención. Valores t negativos, en azul en el mapa topográfico, implican disminuciones de potencia durante el estado de MT en comparación con la atención.

#### 4. INTERACCIONES

Se encontró una interacción grupo x condición significativa ( $p < 0.05$ ) en la frecuencia 1.95 Hz sobre regiones temporales bilaterales (T5,T6-AVR), mostrando mayor potencia el grupo de LPV durante el reposo sobre la derivación T5, pero mayor potencia el grupo de sanos durante la condición de mantenimiento de MT en la derivación T6. Además, el grupo de sanos mostró mayor potencia en el estado de memoria que el grupo LPV en las frecuencias 7.03 Hz y 7.42 Hz sobre regiones frontales derechas (F8-AVR) (Figura 13, Tabla 5).

ANOVA CONDICIONES			Pruebas t (Memoria - Atención)	
Frecuencia	F*	Topografía	Memoria Sanos (M-A)	Memoria LPV (M-A)
1.17-2.34	3.91 - 18.78	toda la corteza	↑ Fp1, F7, F8, T6, P4, O1	↑ Fp1, Fp2, F3, F4, F7, C3, P3, P4, Cz, Pz ↓ F4
3.12 - 7.03	3.88 - 21.31	frontales bi, tempo-parietales derechas y occipitales izq	↑ F8 ↓ F3, T3, T5, P3	↑ Fp1, Fp2 ↓ F3, F8, C3, C4, T3, T4, Cz
7.42 - 9.77	3.38 - 25.94	fronto-centrales bi	↓ F3, C3, P3, P4, T5, F7, Pz, Cz, O1, O2	↑ Fp1, Fp2, C3, T3 ↓ F3, C3, F8, P4, T4, T5, T6, Pz
10.16	3.51 - 11.83	frontales izq, centro-occipitales bi	↓ Fp1, F3, C4, O2	
10.55- 11.33	4.51 - 18.47	centro-parietales izquierdas	↓ C3, C4, P3	↑ F4, F7 ↓ F3, C3, C4, P3, P4, PZ
11.72	4.96 - 9.47	fronto-parietales izquierdas centro-parietales bi	↓ F4, F7, T5, Cz ↓ F3, F7, P3, T6	↓ T5
12.11 - 12.50	3.97 - 15.83			
12.89	3.51 - 17.96	fronto-centrales izq	↓ P3	↓ F3, Cz
13.28	8.56 - 16.58	centrales bilaterales	↓ P4, O2	
13.67	8.70 - 11.13	fronto-centro-parietales izq	↓ F4, T6	↑ Fp1 ↓ F3, T6
14.06	3.48 - 7.45	centrales bilaterales	↑ T6	↓ C3, C4, T5
14.45	5.64 - 9.42	fronto-centro-parietales izq		↑ Fp1, F7
14.84	3.66 - 11.28	parietales bilaterales, mediales	↓ Fz	
15.23 - 15.62	4.29 - 14.51	centro-parietales bi	↑ T6, P4, O2	↑ Fp1, F3, F7
16.02 - 19.14	4.23 - 25.21	fronto-centro-parietales bi	↑ F7, T5, T6 ↓ Fp2, P4	↑ Fp1, Fp2 ↓ C3, C4, P4, Cz, Pz

Tabla 4. ANOVA entre condiciones.

Tabla 5. Interacciones del ANOVA.

ANOVA GRUPO X CONDICIÓN			
Frecuencia	F*	Topografía	Grupo y Condición
1.95	3.91	temporal izquierdo	↑ LPV, reposo
1.95	3.8	temporal derecho	↑ Sanos, MT
7.03	4.32	frontal derecho	↑ Sanos, MT
7.46	4.01	frontal derecho	↑ Sanos, MT

## VIII.- DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar las diferencias en el desempeño conductual y en el espectro de potencia del EEG durante una tarea de MT visuo-espacial en niños con antecedente de LPV difusa en terapia neurohabilitatoria y un grupo de niños sanos. Los resultados más importantes fueron que los niños con LPV presentaron menor número de respuestas correctas y mayor número de ensayos requeridos para completar la tarea que los sanos. Asimismo, se encontraron diferencias electrofisiológicas entre ambos grupos desde el estado de reposo, observándose frecuencias predominantemente más bajas en el grupo de LPV y más altas en el grupo de sanos. En la condición de MT, el grupo de LPV mostró incrementos de potencia en 1.95 Hz y 14.45 a 16.41 Hz circunscrito a regiones frontales bilaterales y occipitales izquierdas. Por su parte, en los sanos se encontró un patrón esperado de mayor potencia en las frecuencias de 1.95 y 2.34 y 15.23 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporo-parieto-occipitales derechas, frecuencias y regiones relacionado con procesos de MT visuo-espacial. Los detalles de éstos hallazgos se describirán a continuación.

### DATOS CLÍNICOS

Clínicamente, las diferencias significativas más importantes entre los grupos fueron que los niños con LPV presentaron peso al nacer, calificaciones Apgar y puntajes de la escala mental de Bayley significativamente más bajos que el grupo de niños sanos, que pudieran predecir deficiencias cognitivas en este grupo. Se ha reportado que la LPV se presenta más frecuentemente en niños prematuros de entre 24 y 32 semanas de gestación (Kinney y Back, 1998) y que tiene una incidencia del 3 al 20% en niños de muy bajo peso al nacer (entre 500 y 1500 g) (Inder et al., 2003b). Además, se ha calculado que el 50% de los niños de muy bajo peso al nacer desarrollará problemas cognoscitivos (Marlow et al., 2005). Así, los resultados de la muestra de nuestro estudio coinciden con lo reportado previamente para la LPV.

## ANÁLISIS CONDUCTUAL

En el desempeño en la tarea de memoria visuoespacial, el grupo de LPV presentó un rendimiento significativamente menor que el grupo de sanos. En niños con LPV se han reportado alteraciones motoras, sensoriales y cognitivas que dependen del sitio y severidad de la lesión (Blumental, 2004). Particularmente, se han descrito alteraciones visuales, déficits en el reconocimiento de objetos, imaginación visual, memoria visuoespacial, habituación auditiva y visual, lenguaje y memoria de trabajo (Ricci et al., 2006; Fazzi, 2009; González-Frankenberger et al., 2008; AVECILLA-RAMÍREZ, 2011; Zubiaurre-Elorza et al., 2012). Nuestros resultados apoyan que la LPV está asociada con alteraciones en la MT visuoespacial.

Con respecto al tipo de errores, los niños con LPV de este estudio tuvieron casi dos veces más errores de codificación y no respuestas que los sanos, una diferencia cercana a la significancia estadística. Este hallazgo en los errores de codificación en el grupo de LPV concuerda con resultados previos en niños muy prematuros, que en una tarea A no B, buscaban en la locación C, donde nunca se había escondido el objeto (Woodward et al., 2005). Asimismo, se ha propuesto que bebés y preescolares nacidos prematuramente tienen problemas con la inhibición de la atención a cuestiones irrelevantes para una tarea (Sun, 2003; Espy et al., 2002). Este patrón sugiere dificultades con el control de la atención sostenida (van de Weijer-Bergsma, Wijnroks y Jongmans, 2008). Si este fuera el caso, los niños con LPV pudieron haber cometido más errores de codificación debido a problemas con la atención sostenida, una incapacidad para mantenerse atentos durante toda la tarea.

En estudios electrofisiológicos de la atención, se ha propuesto que en adultos la disminución de potencia en frecuencias que van de los 7 a los 12 Hz (oscilaciones alfa) está asociada a las demandas atencionales de la tarea y a la atención sostenida (Gevins et al., 1997). En un estudio que comparó la ejecución en la tarea de Sternberg y cambios en el EEG entre adultos y niños de entre 8 y 10 años, reportó que los adultos presentaron disminuciones en potencia en este rango de frecuencias durante la tarea. Por su parte, los niños no mostraron ningún decremento de potencia, e incluso presentaron incrementos de potencia en los 7.8 Hz en los lóbulos frontales, lo que según los podría asociarse a inmadurez de éstos lóbulos (Fernández et al., 2002). En el

presente estudio encontramos una disminución de potencia en este rango de frecuencias en ambos grupos, incluso más pronunciada en el grupo de LPV. Esto podría reflejar problemas de atención sostenida en el grupo de niños con LPV caracterizados por un mayor esfuerzo para alcanzar un nivel de ejecución adecuado en la tarea.

Por otra parte, el grupo de niños con LPV necesitó más ensayos ( $44.1 \pm 9.2$  versus  $33.8 \pm 9.9$ ) para completar la tarea que los niños sanos. Este hallazgo está en concordancia con reportes previos que indican que niños prematuros tardan más en aprender y completar una secuencia de recuperación de un objeto en una tarea de búsqueda en distintas posiciones espaciales (Woodward et al., 2005).

De esta manera, considerando el número de respuestas correctas, los errores de codificación, las no respuestas, las perseveraciones y el número de ensayos necesarios para completar la tarea, se puede postular que los niños con antecedente de LPV tienen problemas de MT visuoespacial.

#### ESPECTRO DE POTENCIA DEL EEG

Con respecto al análisis del EEG, se encontraron diferencias entre los grupos incluso desde el reposo. El grupo de niños con antecedente de LPV presentó mayor potencia que el grupo de sanos en reposo en el rango de 1.17 a 8.20 Hz en todas las regiones cerebrales. En cambio, el grupo de niños sanos en reposo presentó mayor potencia que el grupo con LPV en el rango de 10.55 a 19.14 Hz sobre regiones frontales bilaterales y temporales derechas. Se sabe que en el desarrollo normal de la actividad eléctrica cerebral se da una transición de las frecuencias bajas a las altas (Otero et al., 2011). Este patrón se observa en el grupo de niños sanos, que a los dos años de edad presentan oscilaciones cerebrales a frecuencias más altas que el grupo de LPV. Es posible que el grupo de niños con LPV presente un patrón de retraso en el desarrollo de la actividad eléctrica cerebral y esto pudiera estar relacionado a las alteraciones neurológicas y cognoscitivas reportadas en la LPV.

En la comparación entre las condiciones de atención y reposo en ambos grupos, en el grupo de sanos se encontraron incrementos de potencia en el estado de atención respecto al de reposo en el rango de 1.17 a 7.03 Hz sobre regiones frontales, parietales y temporales bilaterales. En el grupo de LPV



también se encontraron incrementos en estas frecuencias pero en casi todas las regiones cerebrales. Con respecto a las frecuencias, se ha propuesto que los incrementos de potencia en el rango delta están relacionados a la atención al procesamiento interno (Harmony et al., 1996). Como se ha propuesto, nuestros resultados indican que el grupo de niños con LPV requiere mayor esfuerzo de atención para poder completar la tarea, lo que se evidencia con incrementos de potencia más generalizados en este rango de frecuencias. En relación con esto, el grupo de sanos mostró incrementos de potencia sobre regiones relacionadas con los circuitos de la atención, como la corteza inferotemporal, el lóbulo parietal superior y los campos oculares frontales (Kastner y Pinsk, 2004). Sin embargo en el grupo de LPV se encontraron incrementos de potencia en regiones cerebrales mucho más extendidas. Estos circuitos alternativos de atención pudieran ser menos eficaces y pudieran contribuir a una peor ejecución en la tarea de MT en el grupo de LPV debida a un mayor esfuerzo de atención, como Fazzi lo ha propuesto (2009).

En relación a la comparación entre las condiciones de MT y atención, en el grupo de sanos se observaron incrementos de potencia en el estado de MT en el rango de 1.17 a 2.34 Hz sobre regiones frontales bilaterales y tèmoro-parieto-occipitales derechas, y en 15.23 Hz sobre regiones tèmoro-parieto-occipitales derechas, regiones cerebrales directamente relacionadas con circuitos de memoria visuo-espacial (Fuster, 2009). Por otra parte, durante tareas de MT en adultos se han descrito incrementos de potencia en las bandas delta, theta, alfa e incluso gamma (Harmony et al., 2004; Fernández et al., 2002; Jokisch y Jensen, 2007; Lisman y Buzsáki, 2008). Aunque no es posible esperar cambios en las mismas bandas en los niños que en los adultos, pues en el EEG de los niños de esta edad predominan las frecuencias bajas, el grupo de niños sanos de esta muestra pudiera estar presentando un patrón de EEG similar al de los adultos durante tareas de MT, con un incremento de potencia en 1.95 Hz, y 2.34 Hz. Con respecto a la topografía, en el grupo de sanos los incrementos de potencia se observaron sobre regiones frontales y temporo-parieto-occipitales derechas, cuya relación con tareas de MT visuoespacial es muy conocida (Fuster, 2009).

En el grupo de niños con LPV no encontramos un patrón semejante al de los niños sanos en la comparación entre el estado de MT y la atención. En su lugar

se encontraron incrementos de potencia de 1.95 Hz a 3.52 Hz y de 9.37 a 19.14 Hz, circunscritos a regiones frontales bilaterales principalmente y temporales derechas. Esto pudiera deberse a las alteraciones de la sustancia blanca periventricular en la LPV que incluye las regiones occipitales (Volpe, 2009). De hecho, se han descrito reducciones de volumen del tálamo, en particular de los núcleos dorsomedial y pulvinar en niños con antecedente de LPV, que correlacionan con menores calificaciones en el CI global y pruebas de MT. Éstas reducciones del volumen del tálamo también están asociadas con alteraciones de la sustancia blanca en la corteza cerebral posterior (Zubiaurre-Elorza et al., 2012). Posiblemente, éstas lesiones anatómicas típicas de la LPV pudieran explicar la ausencia de cambios significativos de potencia en el EEG sobre regiones témporo-parieto-occipitales derechas, y relacionarse a los problemas de MT en los niños con LPV

Asimismo, durante la tarea de MT, el grupo de sanos mostró incrementos de potencia en 3.12 y 5.46 Hz, a diferencia del grupo con LPV. Los incrementos de potencia en estas frecuencias se han relacionado a la inhibición de información previa para permitir la actualización de información nueva en el almacén de memoria, así como con la participación del ejecutivo central en procesos atencionales (Harmony et al., 1999; Fernández et al., 2002). Los incrementos de potencia en la banda de los 5.46 Hz se han asociado a incrementos en la carga de memoria (Gevins et al., 1997).

Con respecto de las interacciones del ANOVA, las diferencias significativas entre grupos y condiciones fueron en 1.95 Hz sobre regiones temporales derechas, y en 7.03 y 7.42 Hz sobre regiones frontales derechas, con mayor potencia para el grupo de sanos que el de LPV durante la condición de MT. En esta línea se ha mostrado que durante tareas de memoria verbal, preescolares sanos muestran incrementos generalizados de potencia en las bandas de 3 a 5 Hz y de 6 a 9 Hz generalizados de predominio fronto-témporo-occipital bilateral (Cuevas, Raj y Bell, 2012). A pesar de que usamos una tarea de MT visoespacial, nuestros resultados en niños sanos concuerdan con el estudio anterior, ya que encontramos incrementos de potencia en 7.03 y 7.42 Hz únicamente sobre regiones frontales que pudiera estar asociado a una inmadurez del lóbulo frontal como lo propuesto por Fernandez et al., (2002) o bien a oscilaciones theta-alfa asociadas a procesos de MT como lo proponen

Ragavachari et al. (2001) y Jensen et al., (2002). Un resultado que no concordó fue el de la frecuencia de 1.95 Hz. Esta diferencia puede deberse a que en el estudio de Cuevas et al. (2012) se usó un análisis de banda ancha a partir de los 3 Hz durante una tarea de memoria verbal (Cuevas et al., 2012) mientras que en el presente estudio se utilizó un análisis de banda estrecha desde los 0.781 Hz durante una MT visuoespacial, lo que muestra la ventaja de utilizar un análisis de banda estrecha que permite observar cambios más sutiles. La banda delta se ha asociado a la atención al procesamiento interno (Harmony et al., 2004 y Harmony, 2013) y el análisis de interacciones indica que los sanos están realizando correctamente la tarea gracias a una adecuada atención al procesamiento interno requerido en la MT. En cambio, los niños con LPV no se encontró ninguna interacción significativa lo que revela que su mala ejecución en la tarea de MT pudiera estar parcialmente explicada por la falta de éstas oscilaciones delta, theta-alfa encontradas en los sanos.

Una limitación de nuestro estudio fue el tamaño reducido de la muestra y la falta de uso de técnicas más precisas como el electro-oculograma (EOG) que pudiera aportar información precisa sobre el tiempo de reacción.

Sería deseable en el futuro usar técnicas como las imágenes sensibles a difusión y las imágenes por tensor de difusión junto con parámetros como la FA y el CDA, que proveen información de la citoarquitectura de vías neuronales in vivo (Beaulieu, 2002), permitiendo también correlacionar medidas cuantitativas del daño en la LPV con mediciones conductuales de MT.

Se propone que estudios futuros consideren el uso de éstas técnicas, así como tamaños de muestras más grandes y adicionar otras tareas conductuales de MT con distinto grado de dificultad, ampliando el número de posiciones o con mayores periodos de demora. También se propone que se diseñen estudios donde se pueda dilucidar el efecto que tiene la terapia neurohabilitatoria sobre la memoria de trabajo, ya que debido al diseño del presente estudio no lo podemos saber con claridad.

## IX.- CONCLUSIONES

1. En la prueba de MT, el grupo de LPV presentó un número menor de respuestas correctas y mayor número de ensayos requeridos para completar la tarea que el grupo de niños sanos. Esto podría indicar que los niños con LPV presentan alteraciones en la MT visuoespacial y para ellos la tarea implicó un reto cognoscitivo mayor.

2. Tanto en el estado de reposo y en todas las demás condiciones (atención y memoria), el grupo de LPV presentó mayor potencia en el rango de frecuencias de 1.17 a 8.03 Hz en comparación con el grupo de niños sanos, quienes presentaron mayor potencia a frecuencias mayores, de 9.77 a 19.14 Hz. Lo anterior podría indicar retraso en el desarrollo normal de la actividad eléctrica cerebral en los niños con antecedente de LPV.

3. En el estado de atención comparado con el reposo, el espectro de potencia del grupo de LPV presentó una disminución generalizada de potencia de 7.42 a 19.14 Hz con una reducción mucho mayor que la registrada en el grupo de niños sanos. Esto indica que las demandas atencionales de la tarea de MT visuoespacial son mucho mayores para los niños con antecedente de LPV que para los sanos.

4. Las interacciones mostraron aumento de la potencia para la condición de MT en la frecuencia 1.95 Hz sobre regiones temporales derechas y en las frecuencias 7.03 y 7.42 Hz sobre regiones frontales derechas, solamente para el grupo de sanos. Se sabe que en niños estas frecuencias juegan un papel fundamental en procesos de atención al procesamiento interno y en la MT.

## X.- BIBLIOGRAFÍA

- Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. (2000). Reduced development of cerebral cortex in extremely premature infants. *Lancet*, 356, 1162–1163.
- Altman DI, Powers WJ, Perlman JH, Herscovitch P, Volpe SL y Volpe JJ. (1988). Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. *Annals of Neurology*, 24, 218-226.
- Aminoff MJ. 1992. Electroencefalography: general principles and clinical application. En: MJ Aminoff (Ed.), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. (pp. 41-63). Philadelphia: Churchill – Livingstone.
- Anderson, J. R., y Bower, G. H. (1973). *Human associative memory*. Washington, DC:Winston.
- Anderson PJ, Doyle LW, Group VICS. (2004). Executive functioning in school-age children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics*, 114, 50-57.
- Avecilla-Ramírez GN, Ruiz-Correa S, Marroquin JL, Harmony T, Alba A, et al. (2011). Electrophysiological auditory responses and language development in infants with periventricular leukomalacia. *Brain Lang* 119, 175-183.
- Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PR y Volpe JJ. (1988). Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *Journal of Neuroscience*, 18, 6241–6253.
- Baddeley A. (1999). *Memoria Humana, teoría y práctica* Madrid Edit. Mac Graw Hill pp 33-110.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* 4, 417–423.
- Baddeley A. (2003). Working Memory: Looking Back and Looking Forward. *Nature Reviews*, 4, 829-839.
- Baddeley, A. D., y Hitch, G. (1974). Working memory. In K.W. Spence and J. T. Spence (eds.) *The Psychology of Learning and Motivation*, vol 8. (pp. 67-89). New York: Academic Press.
- Bagenholm R, Nilsson A, Gotborg CW y Kjellmer I. (1998). Free radicals are formed in the brain of fetal sheep during reperfusion after cerebral ischemia. *Pediatric Research*, 43, 271–275.
- Barrera Reséndiz, J.E. (2010). Introducción. En *Terapia Neurohabilitatoria*. (pp. 7-13). México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Bauer, R. H. y Fuster, J. M. (1976). Delayed matching and delayed response deficit from cooling dorsolateral prefrontal cortex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 90, 293-302.
- Banker BQ y Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. (1962). A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol*, 7, 386-410.
- Beaulieu C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 435-455.

- Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M.W., Smith, S.M., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Boulby, P.A., Barker, G.J., Sillery, E.L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A.J., Brady, J.M. y Matthews, P.M. (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*, 6, 750-757.
- Bell, M.A. (1970). The development of the concept of the object as related to infant-mother attachment. *Child development*, 41, 291-311.
- Bell MA. (2002). Power changes in infant EEG frequency bands during a spatial working memory task. *Psychophysiology*, 39, 450–458.
- Bell MA y Fox NA. (1992). The relations between frontal brain electrical activity and cognitive development during infancy. *Child Development*, 63, 1142–1163.
- Bell, M. A., y Adams, S. E. (1999). Comparable performance on looking and reaching versions of the A-not-B task at 8 months of age. *Infant Behavior y Development*, 22, 221–235.
- Bell, M.A y Morasch, C. (2007). Individual Differences in the Development of Working Memory During Infancy. En: Oakes, L. y Bauer, P. (Eds.). Short and Long-term memory in infancy and early childhood. New York: Oxford University Press.
- Bell MA, Wolfe CD. (2007). Changes in brain functioning from infancy to early childhood: Evidence from EEG power and coherence during working memory tasks. *Developmental Neuropsychology*, 31, 21–38.
- Bennett E L, Diamond M C, Krech D, Rosenzweig M R 1964 "Chemical and Anatomical Plasticity of the Brain". *Science* 164:610-619.
- Bigelow, A. E., MacDonald, D., y MacDonald, L. (1995). The development of infants' search for their mothers, unfamiliar people, and objects. *Merrill–Palmer Quarterly*, 41, 191–208.
- Blumenthal I. (2004). Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr* , 163, 435-442.
- Bodner, M., Kroger, J., and Fuster, J.M. (1996). Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroReport*, 7, 1905–1908.
- Bremer, F., Stoupe, N., y Van Reeth, P. C. (1960). Nouvelles recherches sur la facilitation et l'inhibition des potentiels évoqués corticaux dans l'éveil réticulaire. *Arch Ital Biol*, 98, 229-247.
- Briscoe J, Gathercole SE, Marlow N. (2001). Everyday memory and cognitive ability in children born very prematurely. *Journal of Child Psychology y Psychiatry*, 42, 749-754.
- Brody, L. R. (1981). Visual short-term cued recall memory in infancy. *Child Development*, 52, 242–250.
- Bunge SA, Wright SB. (2007). Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 243–250.

- Bylund B, Cervin T, Finnstrom O, Gaddlin PO, Leijon I, Mard S, Samuelsson S, Sandstedt P y Warngard O. (2000). Very low birth weight children at 9 years: school performance and behavior in relation to risk factors. *Perinat Neonatal Med*, 5, 124–133.
- Canterino, J.C., Verma, U., Visintainer, P.F., Elimian, A., Klein, S.A. y Tejani, N. (2001). Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstetrics y Gynecology*, 97(1), 135-139.
- Clarke, A.R. Barry, R., McCarthy, R., Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clinical Neurophysiology*, 112, 806–814.
- Cohen, J.D., Forman, S.D., Braver, T.S., Casey, B.J., Servan-Schreiber, D., and Noll, D.C. (1994). Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI. *Hum. Brain Map*, 1, 293–304.
- Cohen, J. D. et al. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386, 604–608.
- Cooley JW y Tukey JW. 1965. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation* 19,297-301.
- Conway, A. R. A., Kane, M. J., Bunting, M. F., Hambrick, D. Z., Wilhelm, O., y Engle, R. W. (2005). Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin and Review*, 12, 769-786.
- Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kinnea NL, Kapellou O, Cowan FM, Hajnal JV, Edwards DA, Rutherford M. (2003). Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*, 112, 1–7.
- Cowan, N., Saults, J. S., Nugent, L. D., y Elliott, E. M. (1999). The microanalysis of memory span and its development in childhood. *International Journal of Psychology*, 34, 353-358.
- Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., y Conway A.R.A. (2005). On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive Psychology*, 51,42-100.
- Cuevas K, Raj V, Bell MA. (2012) A frequency band analysis of two-year-olds' memory processes. *Int J Psychophysiol* 83:315-322.
- Daneman, M., y Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19,450-466.
- D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J. (1998). Functional MRI studies of spatial an nonspatial working memory. *Cognitive Brain Research*, 7, 1-13.
- D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S y Grossman M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 279-281.

- Diamond, A. (1985). Development of the ability to use recall to guide action, as indicated by infants performance on AB. *Child Development*, 56, 868-883.
- Diamond, A. (1990). The Development and neural bases of memory functions as indexed by the AB and Delayed Response Tasks in human infants and infant monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 267- 317.
- Diamond, A. y Doar, B. (1989). The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed-response task. *Developmental Psychobiology*, 22,271-294.
- Diamond, A. y Goldman-Rakic, P.S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: Evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 74, 24-40.
- Diamond, A., Zola-Morgan, S. y Squire, L.R. (1989). Successful performance by monkeys with lesions of the hippocampal formation on AB and object retrieval, two tasks that mark developmental changes in human infants. *Behavioral Neuroscience*, 103, 526-537.
- Doesburg SM, Ribary U, Herdman A, Miller SP, Poskitt KJ, Moiseev A, Whitfield MF, Synnes A, Grunau R. (2011) Altered long-range alpha-band synchronization during visual short-term memory retention in children born very preterm. *Neuroimage* 54: 2330-2339.
- Espy KA, Stalets MM, McDiarmid MM, Senn TE, Cwik MF, Hamby M. (2002) Executive functions in preschool children born preterm: Application of cognitive neuroscience paradigms. *Child Neuropsychology*, 8, 83–92.
- Fazzi, E., Bova, S., Giovenzana, A., Signorini, S., Uggetti, C., y Bianchi, P. (2009). Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. *Developmental Medicine y Child Neurology*, 51, 974-981.
- Feigenson L y Halberda J. (2008). Conceptual knowledge increases infants memory capacity. *PNAS*, 105, 9926-9930.
- Fernández T, Harmony T, Gersenowies J, Silva-Pereyra J, Fernández-Bouzas A, et al. (2002) Sources of EEG activity during a verbal working memory task in adults and children. *Clin Neurophysiol*, 54, 269-283.
- Fleiss,J. (1981). Statistical methods for rates and proportions. New-York, 2<sup>nd</sup> ed. P.321.
- Folkerth RD. (2007). The neuropathology of acquired pre and perinatal brain injuries. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 24, 48-57.
- Follett, P.L., Deng, W., Dai, W., Talos D.M., Masillon, L.J., Rosenberg, P.A., Volpe, J.J. y Jensen, F.E. (2004). Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate. *The Journal of Neuroscience* , 24(18), 4412-4420.
- Funahashi, S., Bruce, C.J., and Goldman-Rakic, P.S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 61, 331–349.



- Fuster J. (1973). Unit Activity in Prefrontal Cortex During Delayed-Response Performance Neuronal Correlates of Transient Memory. *Journal of Neurophysiology*, 36, 61-78.
- Fuster, J.M. (2009). Cortex and Memory: Emergence of a New Paradigm. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 2047-2072.
- Fuster, J.M., y Alexander, G.E. (1971). Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 173, 652-654.
- Garcia-Cazorla A, Sans A, Baquero M, Garcia-Borgo M, Arellano M, Poo P, Gean E. (2004). White matter alterations associated with chromosomal disorders. *Dev Med Child Neurol*, 46, 148–153.
- Gevins AS, Smith ME, Le J, Leong H, Bennett J, Martin N, McEvoy L, Du R, Whitfield, S. (1996). High resolution evoked potential imaging of the cortical dynamics of human working memory. *Electroencephalography y Clinical Neurophysiology*, 98, 327-348.
- Gevins, A., Smith M. E., McEvoy, L. y Yu, D (1997). High-resolution EEG Mapping of Cortical Activation Related to Working Memory: Effects of Task Difficulty, Type of Processing, and Practice. *Cerebral Cortex*, 7, 374-385.
- Glass, H.C, Fujimoto, S., Ceppi-Cozzio, C., Bartha, A.I., Vigneron, D.B., Barkovich, A.J., Glidden, D.V., Ferriero, D.M., Miller, S.P. (2008). White matter injury is associated with impaired gaze in premature infants. *Pediatric Neurology*, 38, 10-15.
- Gluckman, P.D., Wyatt, J.S., Azzopardi, D., Ballard, R., Edwards, A.D., Ferriero, D.M., Polin, R.A., Robertson, Ch. M., Thoresen, M., Whitelaw, A., Gunn, A. (2005). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *The Lancet* 365, 663-670.
- Goldman, P.S. (1971). Functional development of the prefrontal cortex in early life and the problem of neuronal plasticity. *Experimental Neurology*, 32, 366-387.
- Goldman, P.S. y Rosvold, H.E. (1972). The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile rhesus monkeys. *Brain Research*, 43, 53-66.
- Goldman-Rakic, P.S. (1985). Toward a neurobiology of cognitive development. En J. Mahler (ed.). *Neonate Cognition* (pp.285-306). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58, 601-622.
- Goldman-Rakic PS y Porrino LJ. (1985). The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, 242, 535-560.
- Goldman-Rakick P., Davachi Lila, Romanski L, Chafee M. (1999). Domain Specificity in cognitive systems En: Gazzaniga Michael S. (Eds.) *Cognitive Neuroscience Oxford Ed. Blackwell Publishers*. pp 665-678.

- González-Frankenberger B, Harmony T, Ricardo-Garcell J, Porrás-Kattz E, Fernández-Bouzas A, et al. (2008). Habituation of visual evoked potentials in healthy infants and in infants with periventricular leukomalacia. *Clin Neurophysiol* 119, 2879–2886.
- Graf, P. y Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11, 501-518.
- Grasby, P.M., Frith, C.D., Friston, K.J., Bench, C., Frackowiak, R.S.J. and Dolan, R.J. (1993). Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain*, 116, 1–20.
- Gunn, A.J. (2000). Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 12, 111–115.
- Hagne I, Persson J, Magnusson R, Petersen I. Spectral analysis via fast fourier transform of waking EEG in normal infants. In: Kellaway P, Petersen I, editors. *Automation of clinical EEG*, New York, NY: Raven, 1973. pp. 3–48.
- Hagne, I. (1972). Development of the EEG in normal infants during the first year of life. *Acta Paediatrica Scandinavia*, Supplement 232, 25–53
- Harmony T, Fernández T, Silva J, Bernal J, Díaz-Comas L et al. (1996) EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks. *Int J Psychophysiol* 24: 161-171.
- Harmony T, Fernández T, Silva J, Bosch J, Valdés P et al. (1999) Do specific EEG frequencies indicate different processes during mental calculation? *Neuroscience Letters*, 266, 25-28.
- Harmony T, Fernández T, Gersenowies J, Galán L., Fernández-Bouzas A, Aubert E, Díaz-Comas L. (2004). Specific EEG frequencies signal general common cognitive process as well as specific task processes in man. *International Journal of psychophysiology*, 53, 207-216.
- Harmony T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 1-10.
- Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior*. New York: Wiley y Sons Inc.a
- Hemgren E, Persson K. (2002). Motor performance and behaviour in preterm and full-term 3-year-old children. *Child Care Health Dev*, 28, 219-226.
- Hernández-Cabrera, M.A., Flores-Santos, R., García-Quintanilla, J.F., Hernández-Herrera, R.J., Alcalá-Galván, L.G., Castillo-Martínez. N.E. (2008). Prevalencia de leucomalacia periventricular en neonatos prematuros. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 47, 147-150.
- Hill A, Melson GL, Clark HB y Volpe JJ. (1982). Hemorrhagic periventricular leukomalacia: diagnosis by realtime ultrasound and correlation with autopsy findings. *Pediatrics*, 69, 282-284.
- Hockey, R. (1973). Rate of presentation in running memory and direct manipulation of input-processing strategies. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (A)*, 25, 104-111.

- Hofstadter, M., y Reznick, J. S. (1996). Response modality affects human infant delayed-response performance. *Child Development*, 67, 646–658.
- Holmes GL y Khazipov R. 2007. Basic Neurophysiology and the Cortical basis of EEG. En AS Blum y SB Rutkove (Eds.), *The Neurophysiology Primer*. New Jersey: Humana Press.
- Hrachovy, R.A., Mizrahi, E.M. y Kellaway, P. (1990). Electroencephalography of the Newborn. En: Daly, D. y Pedley, T.A. (Eds.). *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. (p. 220-223). New York: Raven Press
- Hunter, W. S. (1913). The delayed reaction in animals and children. *Behavior Monographs*, 2, 1-86.
- Hunter, W. S. (1917). The delayed reaction in a child. *Psychological Review*, 24, 74-87.
- Huppi PS, Murphy B, Maier SE, Zientara GP, Inder TE, Barnes PD, Kikinis R, Jolesz FA y Volpe JJ. (2001). Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics*, 107, 455–460.
- Huttenlocher PR. (1979). Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163, 195-205.
- Huttenlocher PR y Dabholkar AS. (1997). Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 387, 167-178.
- Inder TE, Huppi P, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz F y Volpe JJ. (1999). Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Annals of Neurology*, 46, 755-760.
- Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells SJ y Volpe J. (2003a). White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial ultrasound and MRI at term. *American Journal of Neuroradiology*, 24, 805-809.
- Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C y Volpe JJ. (2003b). Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr*, 143: 171–179.
- Inder, Warfield, Wang, Hüppi y Volpe. Abnormal cerebral Structure Is Present at Term in Premature Infants. *Pediatrics* 2005, 115(2): 286-294.
- Jacobsen, C. F. (1935). Functions of the frontal association areas in primates. *Archives of Neurology y Psychiatry*, 33, 558-560.
- Jensen O. y Tesche C. 2002. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience* 15, 1395-1399.
- Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman J 2002 Oscillations in the Alpha Band (9-12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Shortterm Memory Task. *Cerebral Cortex* 12, 877-882.

- Jensen FE. (2006). Developmental factors regulating susceptibility to perinatal brain injury and seizures. *Curr Opin Pediatr*, 18, 628-633.
- Jensen O. (2006). Maintenance of multiple working memory items by temporal segmentation. *Neuroscience*, 139, 237-249.
- Jensen O. y Tesche C. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience*, 15, 1395-1399.
- Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman J. (2002). Oscillations in the Alpha Band (9-12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Shortterm Memory Task. *Cerebral Cortex*, 12, 877-882.
- Johansson BB.(2004). Functional and cellular effects of environmental enrichment after experimental brain infarcts. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 22, 163–174.
- John ER, Prichep LS, Friedman J y Easton P. 1988. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunction. *Science* 239, 162-169.
- Jokisch D y Jensen O. (2007). Modulation of Gamma and Alpha Activity during a Working Memory Task Engaging the Dorsal or Ventral Stream. *The Journal of Neuroscience*, 27, 3244-3255.
- Jonides, J., Smith, E.E., Koeppe, R.A., Awh, E., Minoshima, S., and Mintun, M.A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 363, 623–625.
- Joseph, J.-P., and Barone, P. (1987). Prefrontal unit activity during a delayed oculomotor task in the monkey. *Exp Brain Res*, 67, 460–468.
- Kastner S, Pinsk MA. (2004) Visual attention as a multilevel selection process. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4:483-500.
- Katona, F. (1989). Clinical neurodevelopment diagnosis and treatment. En: Zelazo, P.R., Barr, R.G. (Eds.). *Challenges to developmental paradigms: implications for theory, assessments and treatment.* (p.167-187). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Katona, F. (1988). Developmental clinical neurology and neurohabilitation in the secondary prevention of pre and perinatal injuries of the brain. En *Early identification of infants with developmental disabilities* (p. 121-144). Grune y Stratton.
- Kempermann G, Gast D, Gage FH. (2002). Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Annals of Neurology*, 52, 135–143.
- Kesler, S.R., Ment, L.R., Vohr, B., Pajot, S.K., Schneider, K.C., Katz, K.H., Ebbitt, T.B., Duncan, C.C., Makuch, R.W. y Reiss, A.L. (2004). Volumetric analysis of regional cerebral development in preterm children. *Pediatric Neurology*, 31, 318-325.
- Kinney HC, Back SA. (1998) Human oligodendrocyte development: relationship to periventricular leukomalacia. *Semin Pediatr Neurol* 5:180–189.

- Koenderink MJ y Uylings HB. (1995). Postnatal maturation of layer V pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: A quantitative Golgi analysis. *Brain Research*, 678, 233–243.
- Kumral, A., Baskin, H., Yesilirmak, D.C., Ergur, B.U., Aykan, S., Genc, S., Genc K., Yilmaz, O., Tugyan, K., Giray, O., duman, N y Ozkan, H. (2007). Erythropoietin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced White Matter Injury in the Neonatal Rat Brain. *Neonatology*, 92 (4), 269-278.
- Lagerlund TD. 2002. Digital Signal processing. En JR Daube (Ed.), *Clinical Neurophysiology* (pp. 41-52), New York: Oxford University Press.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., y Cuthbert, B.N. *International Affective Picture System (IAPS)*; 1997.
- Ligam, P., Haynes, R.I., Folkerth, R.D., Liu, L., Yang, M., Volpe, J., Kinney, H.C. (2009). Thalamic Damage in Periventricular Leukomalacia: Novel Pathologic Observations Relevant to Cognitive Deficits in Survivors of Prematurity. *Pediatric Research*, 65, 524-529.
- Lin, Y., Okamura, A., Hayakawa, F., Kato, T., y Watanabe, K. (2001). Quantitative evaluation of thalamic and basal ganglia in infants with periventricular leukomalacia. *Developmental Medicine y Child Neurology*, 43, 481–485.
- Lisman, J. y Buzsáki, G. (2008). A Neural Coding Scheme Formed by the Combined Function of Gamma and Theta Oscillations. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 974-980.
- Luck, S. J., y Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390, 279-281.
- Lopes da Silva F. 1999. EEG Analysis: Theory and Practice. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 1135-1163), Baltimore: Lippincot Williams y Wilkins.
- Lopes da Silva F. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography y Clinical Neurophysiology*, 79, 81–93.
- Markowitsch, H.J., Emmans, D., Irle, E., Streicher, M. y Preilowski, B. (1985). Cortical and subcortical afferent connections of the primate's temporal pole : a study of rhesus monkeys, squirrel monkeys, and marmosets. *The Journal of Comparative Neurology*, 242, 425-458.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell M, Samara M. (2005) Neurologic and developmental disability at six years after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 352: 9–19.
- Marret, S., Doyle, L.W., Crowther, C.A. y Middleton, P. (2007). Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Seminars in Fetal y Neonatal Medicine*, 12(4), 311-317.
- Marshall, P.J., Bar-Haim, Y. y Fox, N.A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clinical Neurophysiology* 113, 1199-1208.

- Matthews, A., Ellis, A. E., y Nelson, C. A. (1996). Development of preterm and full-term infant ability on AB, recall memory, transparent barrier detour, and means–end tasks. *Child Development*, 67, 2658–2676.
- McCormick, M., Workman-Daniels, K. y Brooks-Gunn, J. (1996). The behavioral and emotional well-being of school-age children with different birth weights. *Pediatrics*, 97, 18-25.
- Melhem ER, Hoon AH, Ferrucci J, Quinn C, Reinhardt EM, Demetrides SW, Freeman BM y Johnston MV. (2000). Periventricular Leukomalacia: Relationship between lateral ventricular volume on brain MR images and severity of cognitive and motor impairment. *Radiology*, 214, 199-204.
- Ment, L.R., Peterson, B.S., Vohr, B., Allan, W., Schneider, K.C., Lacadie, C., Katz, K.H., Maller-Kesselman, J., Pugh, K., Duncan, C.C., Makuch, R.W. y Constable, R.T. (2006). Cortical recruitment patterns in children born prematurely compared with control subjects during a passive listening functional magnetic resonance imaging task. *The Journal of Pediatrics*, 149, 490-498.
- Mesulam, M.M. (2000). Principles of Behavioral and cognitive neurology. Oxford University Press, New York, pp. 1-120.
- Miller, E.K., Erickson, C.A., and Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in the prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci*. 16, 5154–5167.
- Miller, G. A., Galanter, E., y Pribram, K. H. (1960). Plans and the structure of behavior. New York: Holt, Reinhart y Winston.
- Miller R. 2007. Theory of the normal waking EEG: From single neurons to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *International Journal of Psychophysiology* 64, 18-23.
- Milner, B. 1971. Inter-hemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *B. Med. Bull.* 27, 272–277.
- Moncayo A, García L. (2003). Encefalopatía hipóxica isquémica perinatal. *Rev Méx Neuroci*, 4, 143-149.
- Moruzzi, G., y Magoun H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1, 455-473.
- Murakami A, Morimoto M, Yamada K, Kizu O, Nishimura A, Nishimura T y Sugimoto T. (2008). Fiber-tracking Techniques Can Predict the Degree of Neurologic Impairment for Periventricular Leukomalacia. *Pediatrics*, 122, 500-506.
- Nagy, Z., Westerberg, H., Sakare, S., Andersson, J.L., Lilja, A., Flodmark, O., Fernell, E., Holmberg, K., Bohm, B., Forssberg, H., Lagercrantz, H. y Klingberg, T. (2003). Preterm children have disturbances of white matter at 11 years of age as shown by diffusion tensor imaging. *Pediatric Research*, 54, 672-679.

- Nauta, W. J. H. (1971). The problem of the frontal lobe: A reinterpretation. *Journal of Psychiatric Research*, 8, 167-187.
- Nelson, Ch.A. (1995). The Ontogeny of Human Memory: A Cognitive Neuroscience Perspective. *Developmental Psychology*, 31, 723-738.
- Niedermeyer E. (1999b). The Normal EEG of the Waking Adult. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 167-186), Baltimore: Lippincot Williams y Wilkins.
- Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. 1999. Abnormal EEG paterns: epileptic and paroxysmal events. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Cliical Applications, and Related Fields*. (pp. 235-260), Baltimore: Lippincot Williams y Wilkins.
- Novotny, E.J.Jr., Tharp, B.R., Coen, R.W., Bejar, R., Enzmann, D., y Vaucher, Y.E. (1987). Positive rolandic Sharp waves in the EEG of the premature infant. *Neurology*, 37, 1481-1486.
- Okamura, A., Hayakawa, F., Kato, T., Maruyama, K., Kubota, T., Suzuki, M., Kidoro, H., Kuno, K., y Watanabe, K. (2003). Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia. *The Journal of Pediatrics*, 143, 26-30.
- Olejniczak P. 2006. Neurophysiologic Basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology* **23**, 186–189.
- Olensen J, Westerberg H, Klingberg T. (2004). Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nature*, 7, 75-79.
- Onton J, Delaorme A, Makeig S. (2005). Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage* 27, 341-356.
- Otero GA, Harmony T, Pliego-Rivero FB, Ricardo-Garcell J, Bosch-Bayard J, Porcayo-Mercado R, Fernández-Bouzas A, Díaz-Comas L, Galán L, Vieyra-Reyes P, Fernández T. (2011) QEEG norms for the first year of life. *Early Hum Dev* 87: 691-703.
- Paintlia, M.K., Paintlia, A.S., Barbosa, E., Singh, I., Singh, A.K. (2004). N-Acetylcysteine prevents endotoxin-induced degeneration of oligodendrocyte progenitors and hypomyelination in developing rat brain. *Journal of Neuroscience Research*, 78(3), 347-361.
- Paulesu, E., Frith, C. D. y Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342–345.
- Piaget J. (1954). *The construction of reality in the child*. New York: Basic Books.
- Pelphrey, K., Reznick, S.R., Goldman, B.D., Sasson, N., Morrow, J., Donahoe, A., y Hodgson, K. (2004). Development of Visuospatial Short-Term Memory in the Second Half of the 1st Year. *Developmental Psychology*, 40(5), 836-851.
- Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan ChC, Makuch

- RW, Gore JC y Ment LR. (2000). Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*, 284, 1939-1947.
- Petrides, M. (1988). Deficits on self-ordered temporal memory task after dorsolateral prefrontal lesions in the monkey. *Society for Neuroscience Abstracts* 14(Part I): 2.
  - Petrides M (1995) Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *Journal of Neuroscience*, 15, 359–375.
  - Pfurtscheller G (1992) Event-related synchronization ERS: an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalography y Clinical Neurophysiology*, 83, 62–70.
  - Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, Davidson RJ, Fox NA y Nuwer MR. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology* 30, 547–558.
  - Porras-Kattz, E. y Harmony, T. (2007). Neurohabilitación: un método diagnóstico y terapéutico para prevenir secuelas por lesión cerebral en el recién nacido y el lactante. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 125-135.
  - Quintana, J., Yajeya, J., and Fuster, J.M. (1988). Prefrontal representation of stimulus attributes during delay tasks. I. Unit activity in cross-temporal integration of sensory and sensory-motor information. *Brain Res.* 474, 211–221.
  - Raghavachari S, Kahana J Rizzuto D, Caplan J, Kirschen B, Madsen J, Lisman J. (2001). Gating of Human Theta Oscillation by a Working Memory Task. *The Journal of Neuroscience*, 21, 3175-3183.
  - Reznick, J.S. (2009). Working memory in infants and toddlers. En M.L. Courage y N. Cowan. *The Development of Memory in Infancy and Childhood*. (2<sup>nd</sup> ed.). New York: Psychology Press.
  - Reznick, J. S., Morrow, J. D., Goldman, B. D., y Snyder, J. (2004) The onset of working memory in infants. *Infancy*, 6, 145-154.
  - Reznick, J. S., Fueser, J. J., y Bosquet, M. (1998). Self-corrected reaching in a three-location delayed-response search task. *Psychological Science*, 9, 66–70.
  - Ricardo Garcell J. 2004. Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Primera parte. *Salud Mental* 27, 22-27.
  - Ricardo Garcell J, Fernández-Bouzas A, Harmony Th y Ballesteros A. 2002. Importancia de la sustracción de un factor de escala global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de la actividad electroencefalográfica anormal. *Salud Mental* 25, 25-34.
  - Ricci D, Anker S, Cowan F, Pane M, Gallini F, Luciano R, Donvito V, Baranello G, Cesarini L, Bianco F, Rutherford M, Romagnoli C, Atkinson J,



- Braddick O, Guzzetta F y Mercuri E. (2006). Thalamic atrophy in infants with PVL and cerebral visual impairment. *Early Human Development*, 82, 591-595.
- Romo, R., Brody, C.D., Hernández, A., and Lemus, L. (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 399, 470–473.
  - Rushe TM, Rifkin L, Stewart AL, Townsend JP, Roth SC, Wyatt JS, et al. (2001). Neuropsychological outcome at adolescence of very preterm birth and its relation to brain structure. *Developmental Medicine y Child Neurology*, 43, 133—226.
  - Santiago-Rodríguez, T. Harmony, M. Bernardino, E. Porrás-Katz, A. Fernández-Bouzas, T. Fernández, J. Ricardo-Garcell. (2005). Auditory steady-state responses in infants with perinatal brain injury. *Pediatric Neurology*, 32, 236-240.
  - Scafidi, J., Fagel, D.M., Ment, L.R., Vaccarino, F.M. (2009). Modeling premature brain injury and recovery. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(8), 863-871.
  - Schomer DL. 2007. The Normal EEG in Adult. En AS Blum y SB Rutkove (Eds.), *The Neurophysiology Primer*. New Jersey: Humana Press.
  - Schürmann M y Basar E. 1999. Alpha oscillations shed new light on relation between EEG and single neurons. *Neuroscience Research* 33, 79–80.
  - Schwartz, B. B., y Reznick, J. S. (1999). Measuring infant spatial working memory with a windows and curtains delayed-response procedure. *Memory*, 7, 1–17.
  - Sie L, van der Knaap M, Oosting J, de Vries L, Lafeber H, Valk JMR. (2000). Patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics*, 31, 128–136.
  - Slaughter, V. y Boh, W. (2001). Decalage in Infants Search for Mothers Versus Toys demonstrated With a Delayed Response Task. *Infancy*, 2, 405-413.
  - Smith, S.M., Jekinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T., Johansen-Berg E.J. et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1):208-219.
  - Spittle AJ, Orton J, Doyle LW, Boyd R. (2007). Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. April 18;CD005495.
  - Squire L. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82: 171–177.
  - Squire L. (1999). Working Memory En: Gazzaniaga Michael S. (Eds) *Cognitive Neuroscience Oxford Ed*. Blackwell Publishers pp 280-305.

- Srinivasan, R. (1999). Spatial structure of the human alpha rhythm: global correlation in adults and local correlation in children. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1351-1362.
- Stam, J.S. (1969). Electrical stimulations of monkeys prefrontal cortex during delayed-response performance. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 67, 535-546.
- Steriade M. 1999. Cellular Substrates of Brain Rhythms . En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 31-83), Baltimore: Lippincot Williams y Wilkins.
- Steriade, M., y Glenn, L. L. (1982). Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from the mid-brain reticular core. *Journal of Neurophysiology*, 48, 352-371.
- Sternberg S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science* 153, 652-654.
- Stroganova, T.A., Orekhova, E.V. y Posikera, I.N. (1999). EEG alpha rhythm in infants. *Clinical Neurophysiology*, 110, 997-1012.
- 29. Sun J. (2003) Early indicators of executive function and attention in preterm and full-term infants. PhD Thesis. Brisbane, Australia: Queensland University of Technology.
- Tanibuchi I, Goldman-Rakic PS. (2003). Dissociation of spatial-, object-, and sound-coding neurons in the mediodorsal nucleus of the primate thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 89, 1067-1077.
- Thakor NV y Tong S. 2004. Advances in Quantitative Electroencephalogram Analysis Methods. *Annual Review of Biomedical Engineering* 6, 453-495.
- Timofeev, I., y Steriade, M. (2004). Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience*, 123, 299–336.
- Torres, F. y Gil-Nagel, R.A. (2002). Maduraci'on y desarrollo del electroencefalograma. En: Gil-Nagel, A., Parra, J., Iriarte, J. y Kanner, A.M. (Eds.). *Manual de Electroencefalografía*. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana.
- Turner, M. L., y Engle, R. W. (1989). Is working memory capacity task dependent? *Journal of Memory and Language*, 28, 127-154.
- van de Weijer-Bergsma E, Wijnroks L, Jongmans MJ. (2008) Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. *Infant Behav Dev* 31: 333-351.
- Vicari S, Caravale B, Carlesimo G, Casadei A y Allemand F. (2004). Spatial Working Memory Deficits in Children at ages 3-4 who were Low Birth Weight Preterm Infants. *Neuropsychology*, 18, 673-678.
- Volpe JJ. 2001a. *Neurology of the newborn*. 4th ed Philadelphia: Saunders.
- Volpe JJ. (2001b). Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*, 49, 735-41.
- Volpe, J.J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurology*, 8, 110-124.

- Von Stein A y Sarntheim J. 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International journal of Psychophysiology* 38, 301-313.
- Watanabe Y, Funahashi S. (2004). Neuronal activity throughout primate mediodorsal nucleus of the thalamus during oculomotor delayed response performances. II. Activity encoding visual versus motor signal. *Journal of Neurophysiology*, 92, 1738-1755.
- Watanabe, Y., Takeda, K. y Funahashi, Sh. (2009). Population Vector Analysis of Primate Mediodorsal Thalamic Activity during Oculomotor Delayed-Response Performance. *Cerebral Cortex*, 1313-1321.
- Weijer-Bergsma, E., Wijnroks, L. y Jongmans, M.J. (2008). Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. *Infant Behavior y development*, 31, 333-351.
- Westbrook GL. 2000. Seizures and Epilepsy. En: ER Kandel, JH Schwartz y TH Jessell. *Principles of Neural Science* (pp.910-935). New York: Mc Graw Hill.
- Wolke D y Meyer R. (1999). Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol*, 41, 94–109.
- Woodward LJ, Edgin JO, Thomson D y Inder TE. (2005). Object working memory deficits predicted by early brain injury and development in the preterm infant. *Brain*, 128, 2578-2587.
- Worsley, K. J., Cao, J., Paus, T., Petrides, M., & Evans, A. C. (1998). Applications of random field theory to functional connectivity. *Human brain mapping*, 6(5-6), 364-367.
- Yonezawa M, Back SA, Gan X, Rosenberg PA y Volpe JJ. (1996). Cystine deprivation induces oligodendroglial death: rescue by free radical scavengers and by a diffusible glial factor. *J Neurochem*, 67, 566–573.
- Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. (2003). Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *Br J Obstet Gynaecol*, 110, 124–127.
- Yue X, Mehmet H, Penrice J, Cooper C, Cady E, Wyatt JS, Reynolds EO, Edwards AD y Squier MV. (1997). Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia-ischemia. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 23, 16–25.
- Zhou, Y., Ardestani, A. y Fuster, J.M. (2007). Distributed and Associative Working Memory. *Cerebral Cortex*, 17, i77-i87.
- Zubiaurre-Elorza, L., Soria-Pastor, S., Junque, C., Segarra, D., Bargallo, N., Mayolas, N., Romano-Berindoague, C., Macaya, A. (2011). Gray Matter Volume Decrements in Preterm Children With Periventricular Leukomalacia. *Pediatric Research*, 69, 554-560.

## APÉNDICE

Parte de los resultados presentados en esta tesis fueron publicados en:

García-Gomar, M. L., Santiago-Rodríguez, E., Rodríguez-Camacho, M., & Harmony, T. (2013). Visuospatial Working Memory in Toddlers with a History of Periventricular Leukomalacia: An EEG Narrow-Band Power Analysis. *PloS one*, 8(7), e69837.

El artículo mencionado se anexa a continuación.

# Visuospatial Working Memory in Toddlers with a History of Periventricular Leukomalacia: An EEG Narrow-Band Power Analysis

María Luisa García-Gomar<sup>1</sup>, Efraín Santiago-Rodríguez<sup>1\*</sup>, Mario Rodríguez-Camacho<sup>2</sup>, Thalía Harmony<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Dr. Augusto Fernández Guardiola", Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, México, <sup>2</sup> Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Estado de México, México

## Abstract

**Background:** Periventricular Leukomalacia (PVL) affects white matter, but grey matter injuries have also been reported, particularly in the dorsomedial nucleus and the cortex. Both structures have been related to working memory (WM) processes. The aim of this study was to compare behavioral performances and EEG power spectra during a visuospatial working memory task (VSWMT) of toddlers with a history of PVL and healthy toddlers.

**Methodology/Principal Findings:** A prospective, comparative study of WM was conducted in toddlers with a history of PVL and healthy toddlers. The task responses and the EEG narrow-band power spectra during a VSWMT were compared in both groups. The EEG absolute power was analyzed during the following three conditions: baseline, attention and WM retention. The number of correct responses was higher in the healthy group ( $20.5 \pm 5.0$ ) compared to the PVL group ( $16.1 \pm 3.9$ ) ( $p = 0.04$ ). The healthy group had absolute power EEG increases ( $p \leq 0.05$ ) during WM compared to the attention condition in the bilateral frontal and right temporal, parietal and occipital regions in frequencies ranging from 1.17 to 2.34 Hz and in the right temporal, parietal and occipital regions in frequencies ranging from 14.06 to 15.23 Hz. In contrast, the PVL group had absolute power increases ( $p \leq 0.05$ ) in the bilateral fronto-parietal, left central and occipital regions in frequencies that ranged from 1.17 to 3.52 Hz and in the bilateral frontal and right temporal regions in frequencies ranging from 9.37 to 19.14 Hz.

**Conclusions/Significance:** This study provides evidence that PVL toddlers have visuospatial WM deficits and a very different pattern of absolute power increases compared to a healthy group of toddlers, with greater absolute power in the low frequency range and widespread neuronal networks in the WM retention phase.

**Citation:** García-Gomar ML, Santiago-Rodríguez E, Rodríguez-Camacho M, Harmony T (2013) Visuospatial Working Memory in Toddlers with a History of Periventricular Leukomalacia: An EEG Narrow-Band Power Analysis. PLoS ONE 8(7): e69837. doi:10.1371/journal.pone.0069837

**Editor:** Pedro Antonio Valdes-Sosa, Cuban Neuroscience Center, Cuba

**Received:** April 2, 2013; **Accepted:** June 12, 2013; **Published:** July 26, 2013

**Copyright:** © 2013 García-Gomar et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This work was sponsored by Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) N205006-17, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: efm2000@yahoo.com.mx

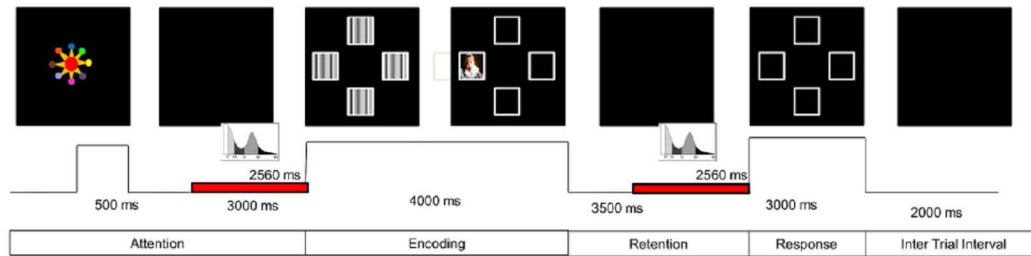
## Introduction

One of the most common brain injuries in premature infants is periventricular leukomalacia (PVL), although it can also occur in full-term infants [1,2]. PVL occurs in 50% of very low birth weight (VLBW) infants and is defined as necrosis of the white matter, although it has also been observed in the grey matter [3]. In addition to the white matter damage, PVL affects the cerebral cortex and the mediodorsal and reticular nuclei in the thalamus [4,5]; these structures are involved in neuronal networks of cognitive processes, such as working memory (WM) and attention [6]. It has been reported that children with a history of PVL have deficits in object recognition, visual imagery and visuospatial memory [7].

WM is defined as the active retention of information for a prospective action, a problem solution or the achievement of a goal [8]. It starts to develop from five to six months of age, when infants are capable of reaching one object hidden in one of two

possible locations after a delay from one to two seconds [9]. This task was named the delayed response task (DRT) [10], and this task, along with the Piagetian task A not B [11], is used to study WM. In this view, WM capacity can be defined as the tolerable delay, which is the amount of time in which the participant is capable of actively maintaining the information in his/her memory before correctly reaching for the hidden object. In infants, a linear improvement has been shown for the tolerable delay at a rate of two seconds per month from approximately two seconds at seven 1/2 months to 10 seconds at 12 months [12]. It has also been proposed that there are no significant changes in the execution from 5.5 to 8 months of age but that a linear increase occurs in the correct percentage of DRT trials from 8 to 12 months [13].

Electroencephalogram (EEG) is a technique to study brain activity in a non-invasive manner. Quantitative EEG analysis provides objective information about background EEG activity



**Figure 1. Visuospatial Working Memory Task (VSWMT).** The durations and phases in which the windows were selected for the EEG power spectrum analysis in attention and retention (WM) conditions are shown in red. The salient stimulus of the encoding phase was taken from the IAPS [21].

doi:10.1371/journal.pone.0069837.g001

[14]. In infancy, during the execution of WM tasks, eight-month-old healthy infants have shown a generalized increase in the absolute power in the 6–9 Hz band in almost all cerebral regions [15]. In healthy two-year-old toddlers, execution of a verbal recall task has been related to 3–5 Hz and 6–9 Hz power increases [16]. Finally, in early childhood during the execution of inhibitory control tasks, 4.5-year-old healthy children have shown a power increase in the 6–9 Hz band, particularly in the fronto-medial leads, in addition to a coherence increase between the fronto-medial and posterior regions [17,18]. All of these cerebral regions have been related to WM processes [8].

In summary, cognitive, sensory and motor problems have been reported in toddlers with a history of PVL as a result of white and grey matter damage. The aim of our study was to compare the behavioral performance and the EEG power spectra during a visuospatial working memory task (VSWMT) of toddlers with a history of PVL and healthy toddlers.

## Methods

### Subjects

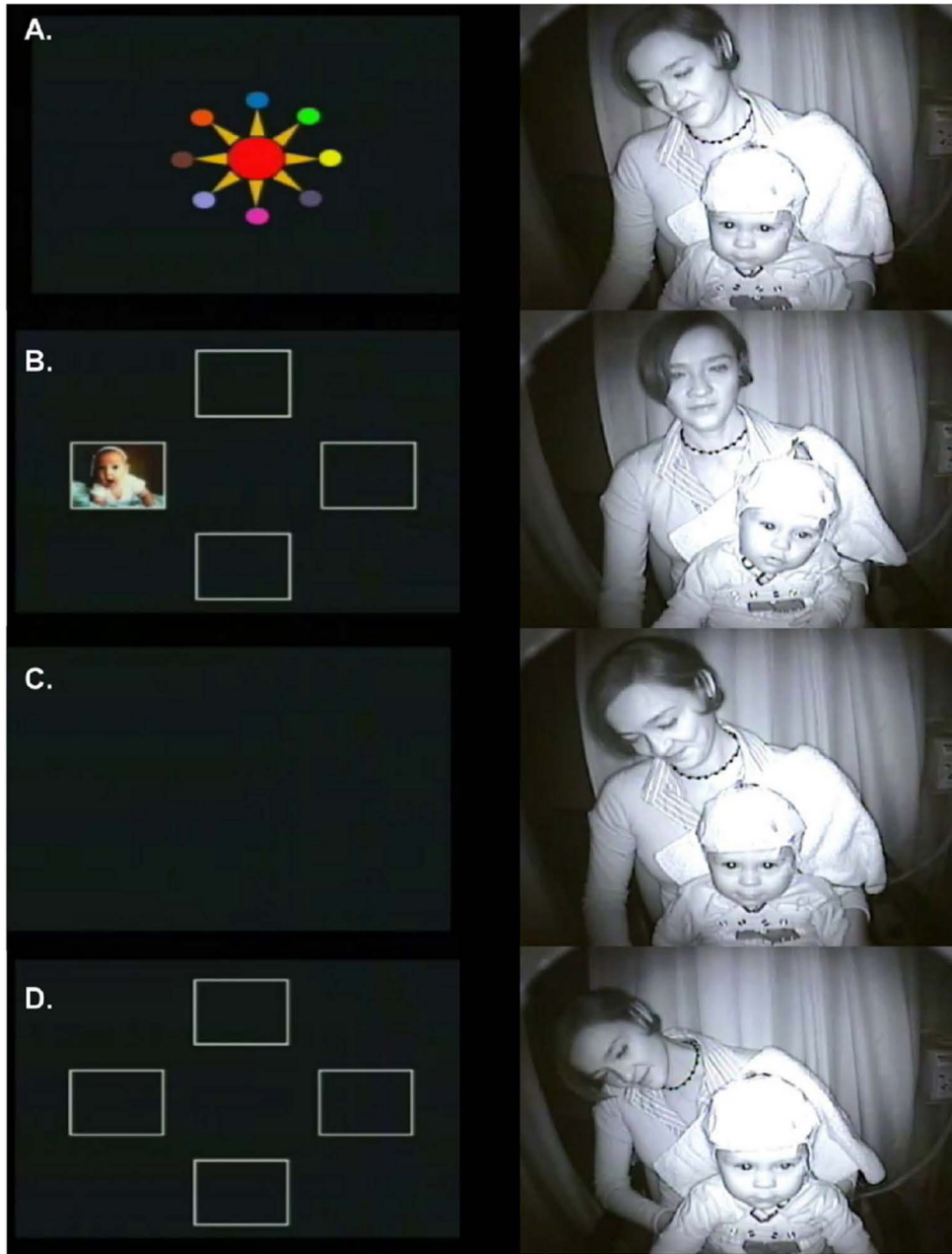
Nineteen toddlers who attended the Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola”, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México were included in the study. They were divided into the following two groups: 10 toddlers with a history of PVL with a mean age of  $26 \pm 1.1$  months and nine healthy toddlers with a mean age of  $26.5 \pm 0.7$  months. All children underwent a mental/motor development assessment with the Bayley Scales of Infant Development (BSID-II) [19], neurological and ophthalmologic examination with visual evoked potential study (VEPs) using pattern reversal and light-emitting diodes (LEDs) stimulation. To be classified into the PVL group, the toddlers had to have had abnormal neurological examinations and T2-weighted MRI images in which diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) of the cerebral white matter was identified. The PVL toddlers had received neurohabilitation therapy since their first or second month of age and up to 12 to 20 months, until they had reached their motor independence [20]. The parents of all of the toddlers provided written informed consent, and the study was approved by the Institutional Bioethics Committee, Comité de Bioética, Institute of Neurobiology, National Autonomous University of México.

### Visuospatial Working Memory Task

The EEG synchronized task was performed in a sound-proof and darkened room. The toddlers sat on their parents’ legs at 41 cm in front of a 48-cm-wide color video monitor. The VSWMT was applied using Mind Tracer software (Neuronic Mexicana, SA, México City). The task included the following four main phases: attention, encoding, retention and response (Figure 1). In the attention phase, a colorful stimulus was presented for 500 ms in the center of the screen, and then the screen was kept black for 3000 ms. Then, four covered windows were presented for 2000 ms with 20 degrees of horizontal and vertical angular separation in the center top, bottom, left and right screen quadrants. In the encoding phase, a salient target stimulus was displayed in one of the four windows. In the retention phase, the screen was kept black for 3500 ms. Finally, in the response phase, the four uncovered windows appeared again for 3000 ms, and the toddlers gazed at the location where they thought the target stimulus had appeared in each trial. Correct responses were rewarded with verbal praises. The VSWMT showed the following seven salient target stimuli: images of puppies, kittens, babies, children and “Sesame Street” characters. Some of the images were taken from the International Affective Picture System (IAPS) [21]. The inter-trial interval was 2000 ms. The entire task consisted of 28 trials with a task duration of 7 min 32 s.

### Behavior Analysis

Gaze recording was accomplished using a hidden infrared video camera placed in front of the toddler. During the response phase, a correct response was defined as a gaze to the location where the target stimulus had appeared during the encoding phase in each trial (Figure 2). Types of incorrect responses were also analyzed and categorized into the following four types: no-encoding, perseverative error, non-perseverative error and no-response. No-encoding meant that the toddler did not encode the stimulus during the encoding phase. Perseverative errors meant that toddler properly encoded but, during the response phase, gazed at the location where the target had appeared in the immediately previous trial. Non-perseverative errors meant that toddler properly encoded the target, but during the response phase, gazed at a location where the target did not appear during the encoding phase in either the present trial or the immediately previous trial. Finally, no-responses meant that the toddler properly encoded but did not respond with a gaze and was crying or distracted.



**Figure 2. Correct answer in a healthy toddler.** Left: Four phases of the VSWMT, as shown in the screen viewed by the toddlers. Right: Synchronized behavioral response of the toddler. A: attention phase, B: encoding phase, C: retention or WM retention phase and D: response phase. The subject of the photograph has given written informed consent, as outlined in the PLOS consent form, to publication of their photograph. doi:10.1371/journal.pone.0069837.g002

### EEG Recording

The EEG data were collected using a stretch cap (Electro Cap International, Inc. Eaton, Ohio, USA) with 19 leads of the 10/20 international system, using linked earlobes as reference. Impedances were kept under 5 k $\Omega$ . The EEG data were recorded using the Medicid System (Neuronic Mexicana, S.A, México City), with a gain of 10,000 dB, low-cut filters at 0.5 Hz and high-cut filters at 30 Hz. The sample frequency was 200 Hz.

The EEG data were analyzed during the following three different conditions: baseline, attention and WM retention. Free artifact windows of 2560 ms were selected from the baseline EEG recording and during the attention and WM retention conditions of the VSWMT. Only correct-response trials were considered for analysis (Figure 1). The EEG power spectrum was obtained by a Fast Fourier Transformation of the 18 to 24 windows with a narrow-band power spectrum analysis between 0.781 and 19.14 Hz, at intervals of 0.390 Hz. The power was normalized by applying a geometric power to all of the leads [22]. The EEG data were analyzed using EP Workstation (Neuronic Mexicana, S.A, México City).

### Statistical Analysis

The inter-rater reliability of the correct responses was evaluated using the Cohen's Kappa Coefficient. To assess differences between the groups for clinical characteristics of the sample and behavioral variables, the Mann-Whitney U test was used. The differences in the power spectra between the groups and between the baseline, attention and WM conditions were analyzed using Neest 2.0 (Neuronic Mexicana, México, City) for each of the 19 leads and for all of the narrow-band frequencies. A two-way ANOVA was calculated for the following two factors: group (PVL or healthy) and condition (baseline, attention or WM), and post-hoc analyses using t tests were conducted. This software displayed the results in topographic maps according to the significance level ( $p < 0.05$ ).

### Results

Toddlers in the PVL group had a lower gestational age ( $31 \pm 4.6$  months) than did the healthy toddlers ( $38.2 \pm 1.3$  months) ( $p = 0.002$ ); they also had a lower birth weight ( $p = 0.0006$ ) and lower Apgar scores at one ( $p = 0.001$ ) and five minutes ( $p = 0.01$ ) after birth. All toddlers had normal ophthalmologic evaluations and VEPs. The healthy toddlers had normal results in their neurologic examinations, and the PVL toddlers had lower scores ( $88.4 \pm 11.9$ ) on the MDI (BSID-II Mental Developmental Index) than did the healthy toddlers ( $101.7 \pm 15.7$ ) ( $p = 0.03$ ). The clinical details of the toddlers are described in Table 1 and the MRI findings are shown in Table 2.

### Behavioral Performance

The number of correct responses was lower in the PVL group ( $16.1 \pm 3.9$ ; 57.5%) than in the healthy group ( $20.5 \pm 5.0$ ; 73.2%) ( $p = 0.04$ ). Regarding incorrect responses, the PVL group had similar numbers of no-encodings ( $p = 0.1$ ), perseverative errors ( $p = 0.3$ ), non-perseverative errors ( $p = 0.8$ ) and no-responses ( $p = 0.06$ ) compared to the healthy group (Figure 3). In addition, the number of trials required to complete the task was higher in the PVL group ( $44.1 \pm 9.2$ ) compared to the healthy group ( $33.8 \pm 9.9$ ) ( $p = 0.02$ ). In fact, 90% of the PVL group and 33% of the healthy group were required to perform the VSWMT on at least a second occasion. The intra-observer reliability obtained by the Cohen's Kappa Coefficient was 0.80, and the inter-observer reliability was 0.79.

**Table 1.** Clinical characteristics of the toddlers.

	Healthy n = 9	PVL n = 10
Age (months)	26.5 $\pm$ 0.7	26 $\pm$ 1.1
Females	3	3
Gestational age (weeks)	38.2 $\pm$ 1.3	31 $\pm$ 4.6**
Birth weight (g)	3218.3 $\pm$ 247.1	1689.5 $\pm$ 776.5**
Apgar (1-min)	8.5 $\pm$ 0.5	7 $\pm$ 1.0**
Apgar (5-min)	9.1 $\pm$ 0.3	8.3 $\pm$ 0.9*
MDI	101.7 $\pm$ 15.7	88.4 $\pm$ 11.9*
PDI	105.3 $\pm$ 8.9	98.7 $\pm$ 11.0

\* $p < 0.05$ ,

\*\* $p < 0.005$ . MDI: BSID-II Mental Developmental Index, PDI: BSID-II Psychomotor Developmental Index.

doi:10.1371/journal.pone.0069837.t001

### EEG Power Spectral Analysis

**Group factors.** The global ANOVA revealed significant between-groups differences in the diverse frequencies and regions. Significant differences were identified in the frontocentral regions in frequencies from 1.56 to 5.86 Hz, in the left frontal, parietal and right occipital regions from 6.64 to 8.20 Hz and in the bilateral frontal and right temporal regions from 9.77 to 19.53 Hz (Figure 4).

### Post-hoc Analysis Between the Groups

**Baseline.** The PVL group had higher absolute power than did the healthy group in the frontocentral, temporal, occipital and left parietal regions in frequencies from 1.17 to 8.03 Hz. In contrast, the PVL group had significantly lower absolute power than did the healthy group in the bilateral frontal and right temporal regions in frequencies from 9.77 Hz to 19.14 Hz (Figure 5).

**Attention.** The PVL group had higher absolute power than did the healthy group in the frontocentral, left parietal and bilateral frontal, central and occipital regions in frequencies from 1.17 to 5.86 Hz. The PVL group also had higher absolute power than did the healthy group in the frontocentral, bilateral parietal regions, left temporal and right occipital regions in frequencies from 6.64 to 19.14 Hz. In contrast, the PVL group had lower absolute power than did the healthy group in the bilateral frontal and right temporal regions in frequencies from 6.64 to 19.14 Hz (Figure 5).

**WM retention.** The PVL group had significantly higher absolute power than did the healthy group in the frontocentral, left temporoparietal and bilateral occipital regions in frequencies from 1.17 to 6.64 Hz and in the centroparietal and left parietal regions in frequencies from 7.03 to 8.20 Hz. As in the other conditions, the PVL group had lower absolute power than did the healthy group in the bilateral frontal and right temporal regions in frequencies from 7.03 to 19.14 Hz (Figure 5).

**Condition factor.** Significant differences were identified between the baseline, attention and WM conditions in all of the cerebral regions in frequencies from 1.17 to 7.03 Hz. In the bilateral frontocentral, left temporoparietal and right occipital regions, the frequencies ranged from 7.42 to 9.77 Hz, and in the left frontal and bilateral centroparietal regions, they ranged from 10.16 to 19.14 Hz (Figure 4).



**Table 2.** Magnetic Resonance Image findings of toddlers with Periventricular Leukomalacia.

Subject	PCA	MRI Finding
1	38	DEHSI in white matter predominantly in left occipital region
2	42	DEHSI in white matter predominantly in right occipital region
3	38	DEHSI in white matter predominantly in right occipital region
4	48	Enlarged subarachnoid space, volume reduction of the corpus callosum
5	44	DEHSI in white matter, dilated lateral ventricles
6	42	DEHSI in white matter predominantly in occipital regions Enlarged subarachnoid space
7	37	DEHSI in white matter predominantly in right occipital region
8	42	DEHSI in white matter predominantly in occipital regions Enlarged subarachnoid space
9	38	DEHSI in white matter predominantly in occipital regions
10	42	DEHSI in white matter predominantly in occipital regions Enlarged subarachnoid space

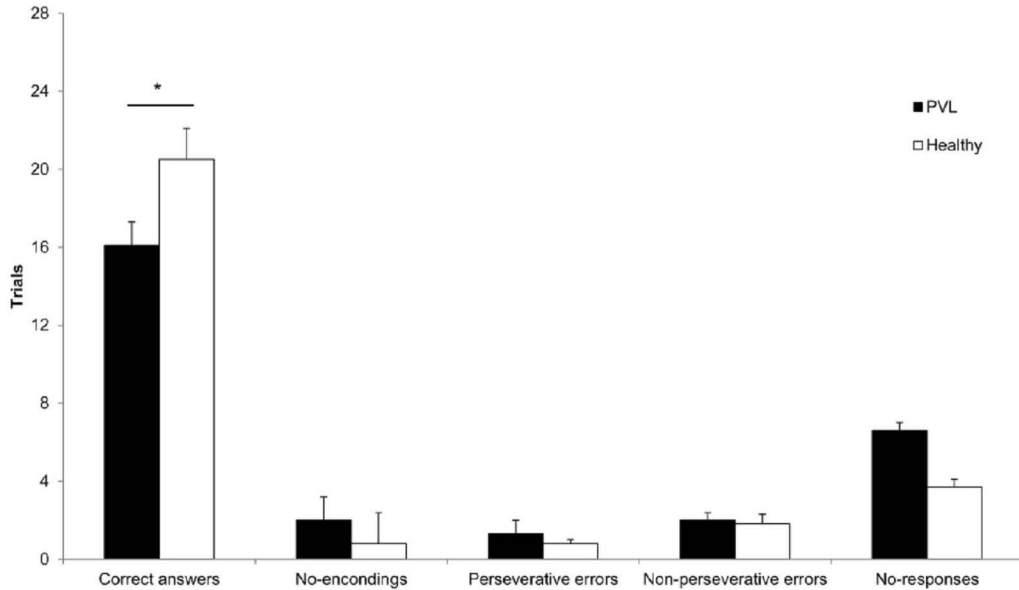
PCA = Postconceptional age in weeks.  
 MRI = Magnetic Resonance Image.  
 DEHSI = Diffuse Excessive High Signal Intensity.  
 doi:10.1371/journal.pone.0069837.t002

**Post-hoc Analysis Between Conditions**

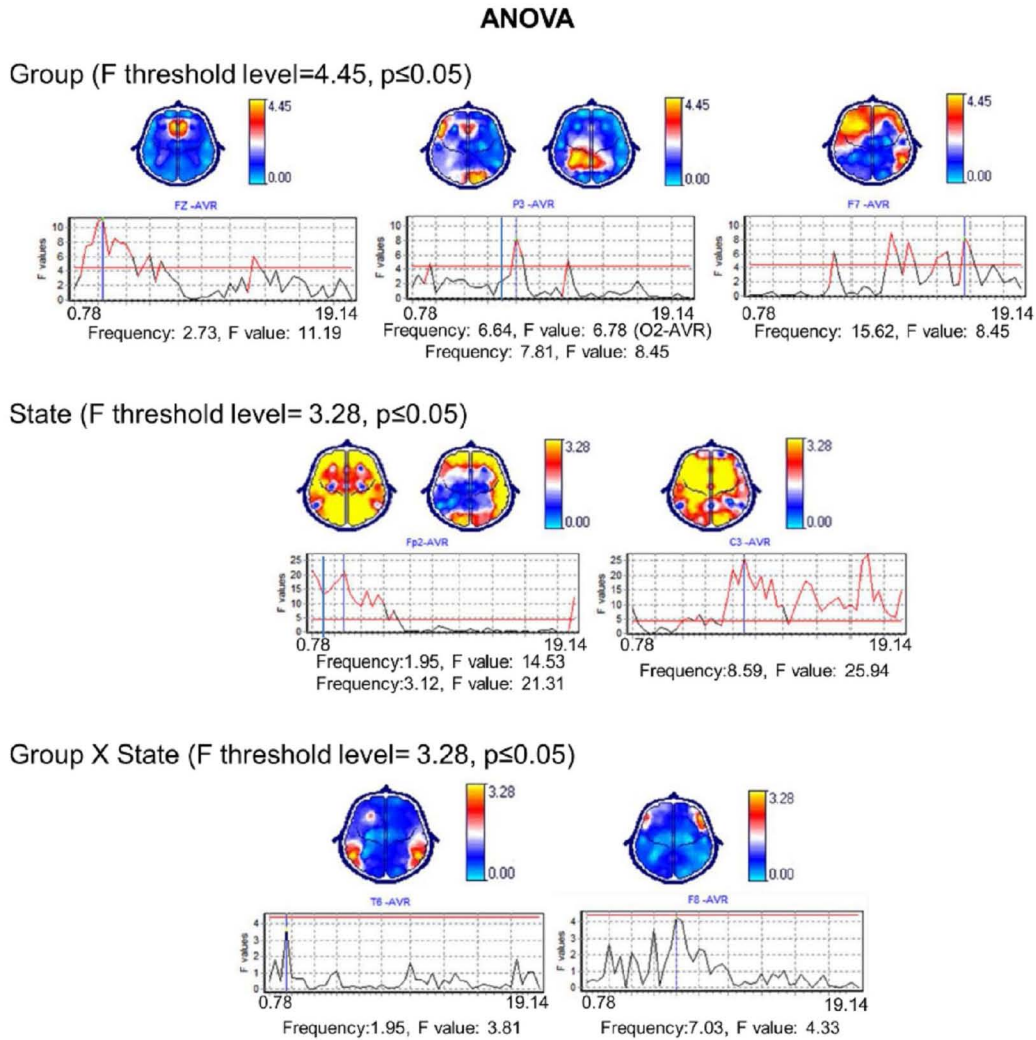
**Baseline versus attention.** The healthy group showed absolute power increases in attention compared to baseline in the bilateral frontal, right temporoparietal and left occipital regions in frequencies from 1.17 to 7.03 Hz. Absolute power decreases were observed in the left frontal, central, parietal and occipital regions in frequencies from 7.81 to 19.14 Hz (Figure 6). In contrast, the PVL group had absolute power increases in attention compared to baseline in the bilateral frontal, parietal,

occipital and right temporal regions in frequencies from 1.17 to 7.03 Hz. Absolute power decreases were observed in almost all of the cerebral regions except the occipital regions in frequencies from 7.42 to 19.14 Hz (Figure 6).

**Attention versus WM.** The healthy group had absolute power increases in WM compared to attention in the bilateral frontal and right temporal, parietal and occipital regions in frequencies from 1.17 to 2.34 Hz, in the left temporal regions in frequencies from 3.12 to 3.52 Hz, over the right temporal regions



**Figure 3.** Correct and incorrect responses on the VSWMT. Responses to the VSWMT are shown in black for the PVL group and in white for the healthy group. The PVL group showed a lower number of correct responses than did the healthy group (\* $p \leq 0.05$ ). For the different types of incorrect responses, no significant differences were identified.  
 doi:10.1371/journal.pone.0069837.g003

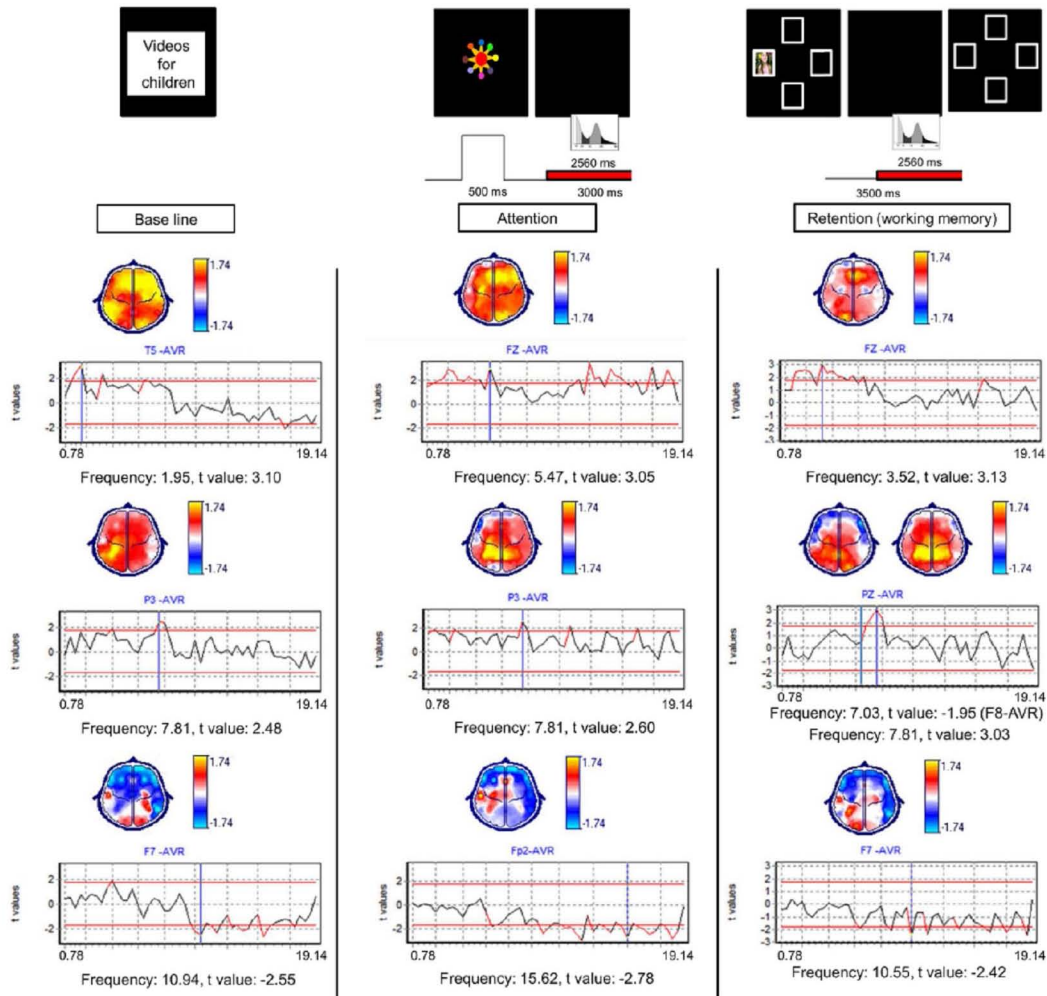


**Figure 4. ANOVA global results.** Representative frequencies are shown accompanied by a graph with all of the narrow-band frequencies included in the X-axis and the F values in the Y-axis. The represented frequencies are marked by vertical blue lines that cross the frequency in question. The threshold levels ( $p \leq 0.05$ ) are shown by horizontal red lines. Topographic maps show in yellow the cerebral regions in which the significant differences were identified.  
doi:10.1371/journal.pone.0069837.g004

at 5.46 Hz and in the right temporal, parietal and occipital regions in frequencies from 14.06 to 15.23 Hz (Figure 7). In contrast, the PVL group had absolute power increases during WM compared to attention in the bilateral fronto-parietal, left central and occipital regions in frequencies from 1.17 to 3.52 Hz and in the bilateral frontal and right temporal regions in frequencies from 9.37 to 19.14 Hz and absolute power decreases over the bilateral frontal, temporal, central and occipital regions in frequencies from 3.91 to 8.98 Hz (Figure 7).

**Interactions**

There were significant differences between the groups and between the conditions at the following frequencies: 1.95, 7.03 and 7.42 Hz. In the WM retention condition, the PVL group showed absolute power decreases in the left temporal regions at 1.95 Hz; in contrast, the healthy group showed absolute power increases in the right temporal regions at 1.95 Hz and in the right frontal regions at 7.03 Hz and at 7.42 Hz (Figure 4).



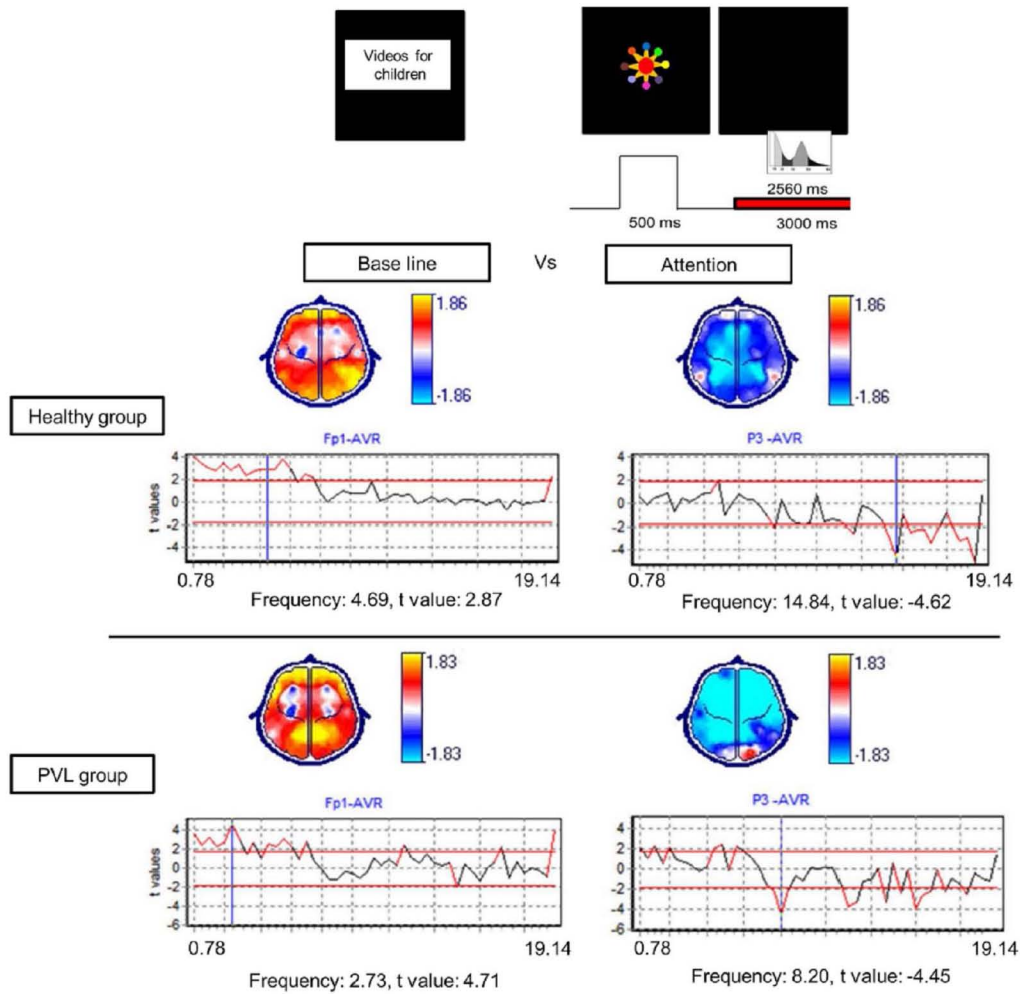
**Figure 5. Post-hoc t-test comparing differences between groups in each of the conditions.** On the Y-axis, t values are shown. Positive t values, shown in yellow on the topographic map, imply higher power in the PVL group compared to the healthy group. Negative t values, shown in blue on the topographic map, imply lower power in the PVL group compared to the healthy group. doi:10.1371/journal.pone.0069837.g005

**Discussion**

The aim of our study was to compare behavioral performance and EEG activity during a VSWMT of healthy toddlers and toddlers with a history of PVL. The main finding of our study was that the PVL group exhibited significantly worse execution in the WM task that was related to absolute power increases during WM compared to attention in the bilateral frontoparietal, left central and occipital regions in frequencies ranging from 1.17 to 3.52 Hz and in the bilateral frontal and right temporal regions in frequencies ranging from 9.37 to 19.14 Hz. Absolute power decreases were observed in the bilateral frontal, temporal, central and occipital regions in frequencies ranging from 3.91 to 8.98 Hz.

In contrast, the healthy group exhibited better execution in the WM task that was related to absolute power increases during WM compared to attention in the bilateral frontal and right temporo-parieto-occipital regions at the following frequencies: 1.95, 2.34 and 15.23 Hz. These frequencies and regions have been reported as directly involved in WM processes [8,12,15,16,18,23]. Details of these results will be described in the following paragraphs.

Regarding the clinical characteristics of the sample, it is well known that PVL presents more frequently in premature children born between 24 and 32 weeks of gestation [24] and has an incidence rate that ranges from 3 to 20% in VLBW infants who weigh between 500 and 1500 g [25] at birth. Moreover, almost 50% of premature children will develop cognitive deficits [26]. In



**Figure 6. Post-hoc t-test comparing the differences between the baseline and attention conditions in each group.** Positive t values, shown in yellow on the topographic map, imply power increases during the attention condition compared to baseline. Negative t values, shown in blue on the topographic map, imply power decreases during the attention condition compared to the baseline. doi:10.1371/journal.pone.0069837.g006

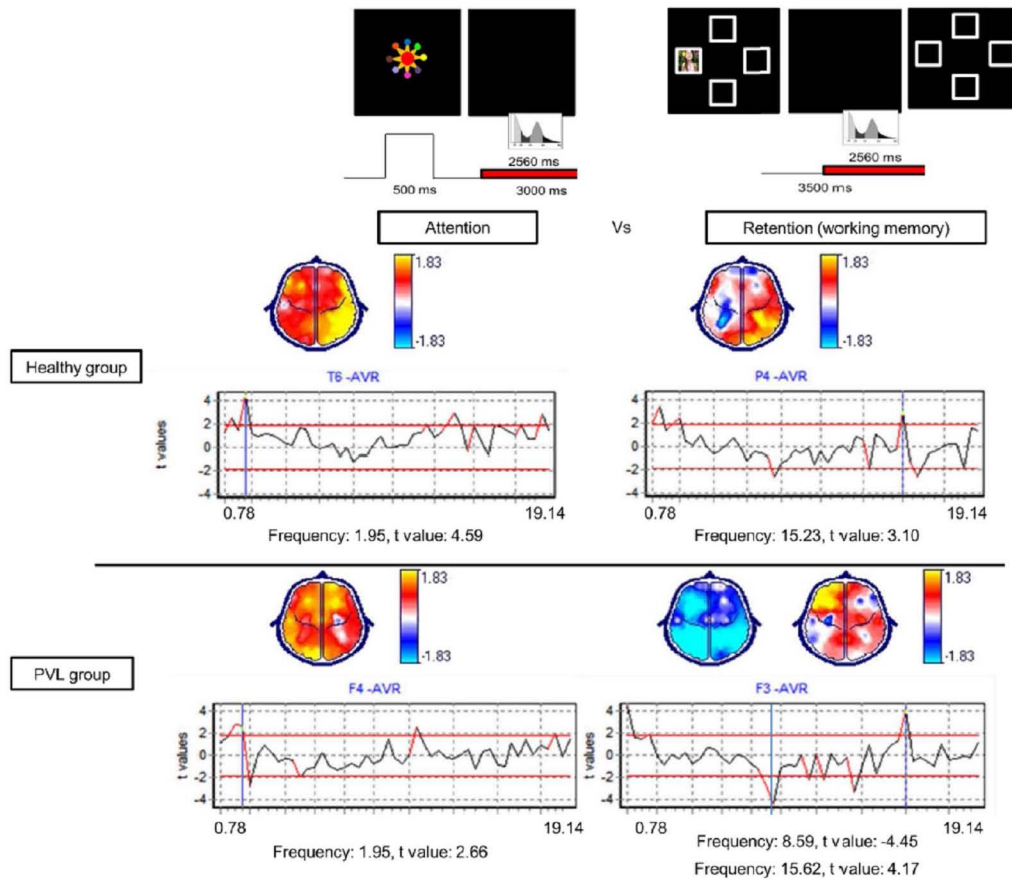
fact, the PVL toddlers in this study had significantly lower weeks of gestation, birth weight, APGAR scores and MDIs than did the healthy toddlers, as has been reported previously [23,24,25].

Regarding the behavioral results, we chose a typical delayed response task with a 3.5 s delay and 4 locations. It has been reported that toddlers at 22 months are able to respond correctly with delays of 10 seconds and 8 different locations and even up to 30 s with 3 different locations [27,28]. As shown, all of the toddlers that participated in this study were able to respond to the chosen task.

The PVL toddlers had an average of 16.1 correct responses, compared to an average of 20.5 correct responses in the healthy

group. It has been described that PVL children exhibit serious motor, sensory and cognitive impairments, depending on the place and severity of the lesion [29]. In particular, visual impairments, deficits in object recognition, visual imagery and visuospatial memory have been reported [7,30]. The results of this study indicate that, in addition to these previously reported impairments, PVL is associated with later disturbances in visuospatial WM.

With respect to the types of errors observed during the cognitive tasks, it has been proposed that infants and preschoolers born preterm have problems with the inhibition of attention to irrelevant task-features [31,32]. This pattern suggests difficulties with the control of sustained attention [33]. The results of this



**Figure 7. Post-hoc t-test comparing differences between the attention and WM conditions in each group.** Positive t values, shown in yellow on the topographic map, imply power increases during WM in comparison with attention. Negative t values, shown in blue on the topographic map, imply power decreases during WM in comparison with attention. doi:10.1371/journal.pone.0069837.g007

study also demonstrated that the PVL toddlers presented more no-responses than did the healthy toddlers. Although this result did not reach statistical significance, it is likely that the PVL toddlers would have made more no-responses due to problems in sustained attention. In this context, it has been proposed that generalized desynchronization or power decreases from 7.02 to 10.92 Hz are related to the attentional demands of the task and sustained attention [34,35]. In fact, in a study comparing execution and EEG changes between adults and children in the Sternberg task, the adults presented a generalized desynchronization during memory. As the children did not show any power increases in the frontal lobes at 7.8 Hz, the authors suggested that the frontal lobes of children are immature [23]. As in the last study, we identified power decreases in these frequencies during the attention and WM retention conditions in healthy subjects but observed more-pronounced and generalized power decreases in

the PVL group, which may reflect sustained attention problems in the latter group.

Likewise, on average the toddlers with a history of PVL needed more trials to complete the task (44.1) than did the healthy toddlers (33.8). This finding is in line with reports that have indicated that very preterm toddlers took longer to learn and to complete the retrieval sequence of a multi-search location task [36]. As a whole, taking together the number of correct responses, no-responses and number of trials necessary to complete the task, it has been postulated that toddlers with a history of PVL exhibit visuospatial WM problems that are likely secondary to grey and white matter damage in such structures as the cortex, thalamus and cortical pathways [3,5].

In relation to the EEG power analysis, some differences between the PVL and the healthy groups were noted in the baseline condition. The PVL group had more absolute power in frequencies ranging from 1.17 to 8.20 Hz. In contrast, the healthy

group had more absolute power in higher frequencies (10.55 to 19.14 Hz) in the frontal and right temporal regions. Normal EEG neurodevelopment is characterized by slow decreases in the absolute power of low frequencies in the delta and theta ranges, accompanied by increases in higher frequencies in the alpha and beta ranges [37]. The predominance of low frequencies and lower power at high frequencies in the group of children with PVL compared with the healthy group supports the possibility that the toddlers with PVL had less-developed brain electrical oscillations. This pattern could be related to all of the reported neurological and cognitive impairments in this type of neurological damage [9]. With some variations in the frequencies or regions, this pattern of dominance of low frequencies in the toddlers with PVL was observed during the baseline, attention and WM conditions.

However, the comparison of the baseline, attention and working WM conditions indicated different electrophysiological characteristics in the two groups. For the attention condition, the healthy group exhibited absolute power increases in frequencies ranging from 1.17 to 7.03 Hz in the bilateral fronto-polar, parietal and temporal regions. In contrast, in the PVL group, absolute power increases were also noted in the same range frequencies but over almost all cerebral regions. As it is well known, such anatomical structures as the lateral geniculate nucleus, the pulvinar, the superior colliculus, the striate and extrastriate areas, the infero-temporal cortex, the superior parietal lobule and the frontal eye fields are related to the visual attention networks [38]. Thus, in the healthy group, the activation of some expected areas related to normal attention networks, such as the frontal temporal and parietal regions, were determined by absolute power increases. In contrast, the PVL group exhibited absolute power increases in the broader cerebral regions. It is proposed that the less-specialized and broader attention networks may be less effective and could be related with poorer execution in the VSWMT [7].

In the WM condition, the healthy group exhibited absolute power increases in frequencies ranging from 1.17 to 2.34 Hz in the bilateral frontal and right temporo-parieto-occipital regions and in frequencies ranging from 14.06 to 15.23 Hz in the right temporo-parieto-occipital regions. These brain areas are directly involved in the visuospatial WM circuitry [8]. In adults performing WM tasks, power increases in the theta, alpha, beta and gamma bands have been described [23,39,40]. In this study, the healthy toddlers presented higher absolute power at 1.95 Hz and at 15.23 Hz, which are frequencies that may resemble the theta and gamma frequencies with power increases that have been presented in adults performing WM tasks.

In contrast, the PVL group exhibited a different pattern than was observed in the healthy group during the WM condition. Absolute power increases were observed in frequencies ranging from 1.95 Hz and 14.45 to 16.41 Hz, but they were circumscribed only over the bilateral frontal and left occipital regions and not over the right posterior regions, as in the healthy subjects. PVL typically affects the periventricular white matter, involving occipital brain regions [3]. In fact, volume reductions of the temporo-parieto-occipital and frontal grey matter and the alteration of normal lateralization of white matter volumes in the parieto-occipital region (smaller right-sided structures) have been described [41]. WM impairments in the PVL group may

have been secondary to diffuse damage in the posterior regions that are typically affected in PVL.

Moreover, power increases at 3.12 and 5.46 Hz were shown in the healthy group but not in the PVL group. These frequency increases have been related to the inhibition of previous information to allow for the actualization of new information in the memory storage and with the participation of the attentional processes of the central executive system, respectively [42,23]. Even 5.46-Hz current increases have been related to memory load increases [35].

In the interactions analysis, the results indicated that the frequencies that were different between the groups and the conditions were 1.95 Hz over the right temporal regions and 7.03 and 7.42 Hz over the right frontal regions. These three frequencies were higher in the healthy group only during the WM condition. In this respect, it has been shown that during verbal recall tasks, healthy toddlers showed generalized power increases in the 3–5 Hz and the 6–9 Hz bands [16]. The results are in accordance with previous work in healthy toddlers that showed power increases in the 7.03 and 7.42 Hz bands, but not in the power increases in lower-frequency bands (1.95 Hz). This difference may reflect the fact that the authors used a broad-band power analysis during a verbal recall task [16]; we used a narrow-band power analysis during our VSWMT. We propose that this type of analysis is advantageous because it allows discriminate small changes in a broader range of frequencies.

There were some limitations of our study, one of which was the small sample sizes of the groups. In addition, the diagnosis of PVL was made with conventional MR studies. More precise techniques to diagnose PVL, such as apparent diffusion coefficient (ADC) or fractional anisotropy (FA), would have provided information about the architecture of neural pathways and would have improved the PVL diagnosis, thus allowing for a correlation of the WM impairments with the anatomic abnormalities [43]. Future studies may consider larger samples and a more complicated task with longer delay periods and more items to memorize; it would also be interesting to relate WM impairments with anatomic abnormalities.

In conclusion, toddlers with PVL exhibited lower scores on the WM task, with greater absolute power of the low-frequency range in the baseline, attention and WM conditions and with less specialized neuronal networks for WM. The group of healthy children exhibited increased absolute power in the bilateral frontal and the right temporo-parieto-occipital regions, areas that are similar to those that have been reported in infants and adults, although at lower frequencies.

## Acknowledgments

We thank the Psychologist Erika Cruz Rivero for the Bayley assessments and the technical assistance and support of engineers Héctor Belmont Tamayo and Paulina Alvarez García.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MLG-G ES-R. Performed the experiments: MLG-G ES-R. Analyzed the data: MLG-G ES-R TH MR-C. Contributed reagents/materials/analysis tools: TH ES-R MR-C. Wrote the paper: MLG-G ES-R.

## References

- Jensen FE (2006) Developmental factors regulating susceptibility to perinatal brain injury and seizures. *Curr Opin Pediatr* 18: 628–633.
- Müller SP, Shevell MI, Patenaude Y, O'Gorman AM (2000) Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatr Neurol* 23: 155–159.
- Volpe JJ (2009) Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 8: 110–124.
- Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, et al. (1999) Periventricular white matter injury in the premature infant is associated with a

- reduction in cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol* 46: 755–60.
5. Lagan P, Haynes RI, Folkner RD, Liu L, Yang M, et al. (2009) Thalamic Damage in Periventricular Leukomalacia: Novel Pathologic Observations Relevant to Cognitive Deficits in Survivors of Prematurity. *Pediatr Res* 65: 524–529.
  6. Mesulam MM (2000) *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. New York: Oxford University Press. 540 p.
  7. Fazzi E, Bova S, Giovenzana A, Signorini S, Uggetti C, et al. (2009) Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 51: 974–981.
  8. Fuster JM (2009) Cortex and Memory: Emergence of a New Paradigm. *J Cogn Neurosci* 21: 2047–2072.
  9. Reznick JS, Morrow JD, Goldman BD, Snyder J (2004) The onset of working memory in infants. *Infancy* 6: 145–154.
  10. Hunter WS (1917) The delayed reaction in a child. *Psychol Rev* 24: 74–87.
  11. Diamond A (1985) Development of the ability to use recall to guide action, as indicated by infants performance on A not B. *Child Dev* 56: 868–883.
  12. Diamond A, Doar B (1989) The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed-response task. *Dev Psychobiol* 22: 271–294.
  13. Pelphrey K, Reznick SR, Goldman BD, Sasson N, Morrow J, et al. (2004) Development of Visuospatial Short-Term Memory in the Second Half of the 1st Year. *Dev Psychol* 40: 836–851.
  14. Napflin M, Wildi M, Sarnthein J (2008) Test-retest reliability of EEG spectra during a working memory task. *Neuroimage* 43: 687–693.
  15. Bell MA (2002) Power changes in infant EEG frequency bands during a spatial working memory task. *Psychophysiology* 39: 450–458.
  16. Cuevas K, Raj V, Bell MA (2012) A frequency band analysis of two-year-olds' memory processes. *Int J Psychophysiol* 83: 315–322.
  17. Wolfe CD, Bell MA (2004) Working memory and inhibitory control in early childhood: Contributions from electrophysiology, temperament, and language. *Developmental Psychobiology* 44: 68–83.
  18. Bell MA, Wolfe CD (2007) Changes in brain functioning from infancy to early childhood: Evidence from EEG power and coherence during working memory tasks. *Dev Neuropsychol* 31: 21–38.
  19. Bayley N (1993) *Bayley Scales of Infant Development*. San Antonio, TX: Psychological Corp.
  20. Katona F, Berényi M (2001) How early is too late? *Clin Neurosci* 54: 196–206.
  21. Lang RJ, Bradley MM, Cuthbert BN (2008) *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
  22. Hernandez JL, Valdes P, Biscay R, Virues T, Szava S, et al. (1994) A global scale factor in brain topography. *Int J Neurosci* 76: 267–278.
  23. Fernández T, Harmony T, Gersenowies J, Silva-Pereyra J, Fernández-Bouzas A, et al. (2002) Sources of EEG activity during a verbal working memory task in adults and children. *Clin Neurophysiol* 2002;54: 269–283.
  24. Kinney HC, Back SA (1998) Human oligodendrocyte development: relationship to periventricular leukomalacia. *Semin Pediatr Neurol* 5: 180–189.
  25. Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ (2003) Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 143: 171–179.
  26. Marlow N, Wolke D, Bracewell M, Samara M (2005) Neurologic and developmental disability at six years after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 352: 9–19.
  27. Kagan J (1981) *The second year: The Emergence of Self-Awareness*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 163p.
  28. Barth J, Call J (2006) Tracking the displacement of objects: A series of tasks with great apes (*Pan troglodytes*, *Pan paniscus*, *Gorilla gorilla*, and *Pongo pygmaeus*) and young children (*Homo sapiens*). *J Exp Psychol Anim Behav Process* 32: 239–252.
  29. Blumenthal I (2004) Periventricular leukomalacia: a review. *Eur J Pediatr* 163: 435–442.
  30. Ricci D, Anker S, Cowan F, Pane M, Gallini F, et al. (2006) Thalamic atrophy in infants with PVL and cerebral visual impairment. *Early Hum Dev* 82: 591–595.
  31. Sun J (2003) Early indicators of executive function and attention in preterm and full-term infants. PhD Thesis. Brisbane, Australia: Queensland University of Technology.
  32. Espy KA, Szaletts MM, McDiarmid MM, Senn TE, Cwik MF, et al. (2002) Executive functions in preschool children born preterm: Application of cognitive neuroscience paradigms. *Child Neuropsychol* 8: 83–92.
  33. van de Weijer-Bergama E, Wijnroks L, Jongmans MJ (2008) Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. *Infant Behav Dev* 31: 333–351.
  34. Klimesch W (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev* 29: 169–195.
  35. Gevins A, Smith M, Mc Evoy L, Yu D (1997) High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* 7: 374–385.
  36. Woodward IJ, Edgin JO, Thomson D, Inder TE (2005) Object working memory deficits predicted by early brain injury and development in the preterm infant. *Brain* 128: 2578–2587.
  37. Otero GA, Harmony T, Pliego-Rivero FB, Ricardo-Garcell J, Bosch-Bayard J, et al. (2011) QEEG norms for the first year of life. *Early Hum Dev* 87: 691–703.
  38. Kastner S, Pisk MA (2004) Visual attention as a multilevel selection process. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4: 483–500.
  39. Jokisch D, Jensen O (2007) Modulation of Gamma and Alpha Activity during a Working Memory Task Engaging the Dorsal or Ventral Stream. *J Neurosci* 27: 3244–3255.
  40. Lisman J, Buzsáki G (2008) A Neural Coding Scheme Formed by the Combined Function of Gamma and Theta Oscillations. *Schizophr Bull* 34: 974–980.
  41. Kesler SR, Ment LR, Vohr B, Pajot SK, Schneider KC, et al. (2004) Volumetric analysis of regional cerebral development in preterm children. *Pediatr Neurol* 31: 318–325.
  42. Harmony T, Fernández T, Silva J, Bosch J, Valdés P et al. (1999) Do specific EEG frequencies indicate different processes during mental calculation? *Neurosci. Lett* 266: 25–28.
  43. Beaulieu C (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine* 15: 435–455.