



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

HABITUACIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES EN  
LACTANTES SANOS Y EN LACTANTES CON  
LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
DOCTORA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

PRESENTA:  
BERTA GABRIELA GONZÁLEZ FRANKENBERGER

DIRECTORA DE TESIS:  
DRA. THALÍA HARMONY BAILLET



JURIQUILLA, QUERÉTARO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

*Por mi raza hablará el espíritu.*

**José Vasconcelos**

TODO MI AGRADECIMIENTO A LA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

POR SER ESTA GRAN INSTITUCIÓN A LA QUE DEBO TODA MI FORMACIÓN,  
PORQUE ES UN PRIVILEGIO HABER SIDO  
-Y SER SIEMPRE- UNIVERSITARIA.

Agradezco enormemente al **INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**  
A todo el personal académico y administrativo por todo el apoyo  
para la realización del doctorado.

Agradezco el apoyo otorgado por el **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología**  
(**CONACYT**) No. registro 165455 y de la **DGEP-UNAM** durante el doctorado y  
para la realización de este trabajo.

Agradezco al **Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas** por el apoyo  
otorgado para mi asistencia y participación en congresos nacionales e  
internacionales y al **Programa de Movilidad Estudiantil-UNAM**  
por el apoyo para la estancia de investigación.

## AGRADECIMIENTOS

*For all that has been, thanks. For all that will be, yes.*

**Dag Hammarskjold**

Mi INFINITO agradecimiento a la Dra. Thalía Harmony, porque me ha dado mucho más que formación académica, por haber compartido su conocimiento y su corazón conmigo, por ser un gran ejemplo de vida.

A todos los bebés que participaron en este estudio y a sus familiares, particularmente a los bebés que tienen antecedentes de riesgo de daño cerebral, a los que asisten a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo y a tantos más que por cualquier causa no pueden recibir la atención que necesitan.

A mis padres, hermanos y a mi familia entera, para quienes no me alcanzan las palabras.

Agradezco enormemente el cariño, el apoyo, las enseñanzas, la confianza, las sonrisas, las oportunidades, la guía, el ejemplo y mucho más: A los miembros de mi Comité Tutorial, Dr. Manuel Salas y Dra. Gloria Otero. A la Dra. Josefina Ricardo, Dra. Thalía Fernández, Dr. Antonio Bouzas, Dr. Efraín Santiago y Dra. Eneida Porras, así como a todos los miembros de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo y del laboratorio B-06. A los miembros del Jurado de Examen de Grado: Dra. Mari Corsi, Dr. Mario Rodríguez y Dr. Roberto Prado.

Por ser parte tan importante en mi vida: a mis hermanas Quica y la Flais, a la Maru, al Mac, Jimena, Miris, Fer, y a todos mis Pavos, a mis 3Ms y a tantos amigos por su luz y cercanía.

Por su amistad y asistencia técnica a Héctor Belmont, Rosa Ma. Hernández y David Ávila.

Por su valiosa asistencia, cariño y apoyo al personal de posgrado del INB: Leonor Casanova, Carmen Vázquez, Yolanda Orduña y Magdalena Reyes, así como al personal de la biblioteca: Pilar Galarza, Ignacio Caballero y Rafael Silva.

# ÍNDICE

Resumen.....	I
Summary.....	II
Lista de Abreviaciones.....	III
Lista de Figuras y Tablas.....	IV
1. Introducción.....	1
1.1 Factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral.....	2
1.2 Leucomalacia periventricular.....	4
1.2.1 Recuperación del daño y plasticidad cerebral.....	7
1.3 Sueño.....	9
1.4 Habitación.....	12
1.4.1 Bases neurales de la habitación.....	13
1.4.2 Habitación en lactantes.....	15
1.5 Potenciales evocados.....	17
1.5.1 Potenciales evocados visuales (PEVs).....	20
PEVs en adultos.....	20
PEVs en lactantes.....	22
2. Antecedentes.....	24
3. Planteamiento del problema.....	28
4. Objetivos.....	29
4.1 Objetivo general.....	29
4.2 Objetivos específicos.....	29
5. Hipótesis.....	31
6. Métodos generales.....	32
6.1 Sujetos.....	32
6.2 Procedimiento.....	32
6.2.1 Registros.....	32
6.2.2 Paradigma de estimulación.....	32
6.3 Análisis de datos.....	33
6.3.1 Obtención de PEVs.....	33
6.3.2 Análisis estadístico.....	36

7. Habitación de potenciales evocados visuales en adultos.....	37
7.1 Introducción.....	38
7.2 Métodos específicos.....	38
7.2.1 Sujetos.....	38
7.2.2 Procedimiento.....	38
7.2.3 Análisis estadístico.....	39
7.3 Resultados.....	40
7.3.1 Análisis de PEVs.....	40
7.3.2 Análisis intrabloque.....	41
7.3.3 Análisis interbloque.....	44
7.4 Discusión.....	47
8. Habitación de potenciales evocados visuales en lactantes.....	50
8.1 Introducción.....	51
8.2 Métodos específicos.....	51
8.2.1 Sujetos.....	51
8.2.2 Procedimiento.....	56
8.2.3 Análisis estadístico.....	57
8.3 Resultados.....	59
8.3.1 Análisis de PEVs.....	59
8.3.2 Análisis intrabloque.....	60
8.3.3 Análisis interbloque.....	63
8.3.4 Análisis interbloque: Efectos de la edad.....	66
8.4 Discusión.....	70
9. Discusión general.....	75
10. Conclusiones.....	81
11. Perspectivas.....	82
12. Publicaciones.....	84
13. Referencias.....	85
Anexos.....	VI



## RESUMEN

Los lactantes con leucomalacia periventricular (LPV) son vulnerables al desarrollo de deficiencias cognitivas. Desafortunadamente, el diagnóstico temprano es difícil de realizar. El estudio de la habituación de potenciales evocados visuales (PEVs) en la infancia temprana puede proveer información valiosa acerca de los mecanismos que subyacen los procesos de aprendizaje simple. Este proceso podría eventualmente utilizarse como base para la evaluación temprana del desarrollo cognitivo desde los primeros meses de vida. El propósito del presente trabajo fue investigar si la habituación de PEVs ya está presente en lactantes en los primeros 3 meses de vida y explorar las diferencias en la habituación de PEVs entre lactantes sanos, lactantes a término con LPV y lactantes prematuros con LPV. Más aún, para poder proponer este proceso como herramienta de diagnóstico temprano se estudió la habituación de PEVs durante el sueño –el estado fisiológico en que los lactantes pasan la mayor parte de su tiempo-. Para poder establecer lo anterior, el primer objetivo consistió en evaluar el proceso de habituación de PEVs en adultos en condiciones de vigilia y sueño. Tanto los adultos como los lactantes fueron registrados con el sistema internacional 10/20 durante la presentación repetida de estímulos visuales que consistieron en 25 bloques de destellos luminosos, cada uno con 15 estímulos e intervalo interbloque de 15 s. Resultados: En los adultos en vigilia (ojos cerrados), se observó la habituación interbloque de la onda P2 central y centro-parietal (i.e. la disminución de la amplitud debido a la repetición del estímulo). Este mismo componente mostró también efectos de habituación interbloque durante la etapa 2 de sueño. En lactantes, el componente negativo central (NCC) mostró efectos de habituación interbloque en el grupo de lactantes sanos de 42-50 y de 51-58 semanas de edad post-concepcional. Este efecto también fue evidente en el grupo de lactantes a término de 51-58 semanas de edad post-concepcional, pero no en el grupo de lactantes a término de 42-50 semanas de edad post-concepcional. Los lactantes prematuros no mostraron efectos de habituación de PEVs. Estos resultados sugieren que los mecanismos neurales de la habituación visual están presentes en el desarrollo normal desde el primer mes de vida, pero la presencia de LPV posiblemente retrasa su aparición, siendo particularmente afectados los lactantes prematuros. A pesar de que se requieren más estudios, la habituación de PEVs podría utilizarse como una herramienta de diagnóstico temprano para examinar el desarrollo de procesos sensoriales en lactantes con daño cerebral.

## SUMMARY

Infants with periventricular leukomalacia (PVL) are vulnerable to later development of cognitive impairments. Unfortunately, early diagnosis is hard to achieve. The study of habituation of visual evoked potentials (EPs) in early infancy can provide valuable information about the mechanisms underlying simple learning processes. This mechanism could eventually be used for the early evaluation of cognitive processes from the first months of life. The purpose of this study was to investigate if visual EP habituation is already present during the first 3 months of life and to explore differences in EP habituation between healthy infants, term infants with PVL, and preterm infants with PVL. Moreover, in order to propose EP habituation as an early diagnostic tool, the present study took place during sleep because infants spend most of their time under this physiological condition. In order to do so, the first objective was the study of VEP habituation in adults during wakefulness and sleep. Both adults and infants were recorded with the 10/20 international system during repeated photic stimulation. The paradigm consisted in 25 stimulation blocks, each with 15 stimuli and interblock intervals of 15 s. Results: In adults in the awake condition (eyes closed), interblock habituation effects were observed for the central and centro-parietal P2 wave (i.e amplitude decrease due to stimulus repetition). The same PEV component showed interblock habituation effects during NREM sleep stage 2. In healthy infants, a negative central component (NCC) showed a significant decrease in amplitude due to stimulus repetition. Age effects showed NCC habituation in healthy infants at 40 and 50 weeks of post-conceptual age and in term infants with PVL and 50 weeks of post-conceptual age. NCC habituation was not apparent in preterm infants with PVL. These results suggest that the neural mechanisms of visual habituation are normally present during the first month of life, but the presence of PVL probably delays the emergence of these mechanisms, particularly in preterm infants. Although more studies are required, visual EP habituation may be a reliable tool to examine visual sensory development in infants with brain damage.

## LISTA DE ABREVIACIONES

En orden alfabético:

**ANOVA:** Por sus siglas en inglés “Analysis of Variance”: Análisis de varianza

**ANOVAmr:** Análisis de varianza con medidas repetidas

**EEG:** Electroencefalograma

**EPC:** Edad post-concepcional

**INEGI:** Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

**IRM:** Imagen de resonancia magnética

**LEDs:** Por sus siglas en inglés “Light Emitting Diode”: Diodo emisor de luz

**LPV:** Leucomalacia periventricular

**LTP:** Por sus siglas en inglés “Long Term Potentiation”: Potenciación a largo plazo.

**MMN:** Por sus siglas en inglés “Mismatch Negativity”: Negatividad de comparación errónea.

**NBAS:** Por sus siglas en inglés “Neonatal Behavioral Assessment Scale”

**NCC:** Por sus siglas en inglés “Negative central component”: Componente negativo central

**NGF:** Por sus siglas en inglés “Neural Growth Factor”: Factor de crecimiento nervioso

**NREM:** Por sus siglas en inglés “Non Rapid Eye Movement”: No movimientos oculares rápidos

**PCI:** Parálisis cerebral infantil

**PEATC:** Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

**PEs:** Potenciales evocados

**PEVs:** Potenciales evocados visuales

**PGO:** Ondas ponto-geniculo-occipitales

**PREs:** Potenciales relacionados con eventos

**REM:** Por sus siglas en inglés “Rapad Eye Movements”: Movimientos oculares rápidos

**RN:** Recién nacidos

**SD:** Síndrome de Down

**SNC:** Sistema nervioso central

**TDA:** Trastorno por déficit de atención

**VEFs:** Por sus siglas en inglés “Visual Evoked Fields”: Campos evocados visuales

## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

En orden de aparición:

- Figura 1.** Imagen de resonancia magnética de un caso de LPV.
- Figura 2.** Componentes focal y difuso de la LPV.
- Figura 3.** Curva de habituación del reflejo de retracción del sifón en *Aplysia californica*.
- Figura 4.** Componentes de los potenciales evocados.
- Figura 5.** Obtención de PEs visuales por promediación.
- Figura 6.** Componentes característicos de los PREs visuales en tareas de reconocimiento visual.
- Figura 7.** Habituación del componente P3 en adultos.
- Figura 8.** Disminución en la amplitud del componente Nc ante la repetición del estímulo en un grupo de lactantes sanos de 6 meses de edad.
- Figura 9.** Paradigma de destellos de luz.
- Figura 10.** Análisis intrabloque de la habituación de PEVs.
- Figura 11.** Análisis interbloque de la habituación de PEVs.
- Figura 12.** Patrón de PEVs en adultos.
- Tabla 1.** Medias de amplitudes y latencias de los PEVs en adultos.
- Figura 13.** Análisis intrabloque de PEVs en adultos.
- Tabla 2.** Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis intrabloque en adultos.
- Figura 14.** Análisis interbloque de PEVs en adultos.
- Figura 15.** Mapas estadísticos de probabilidad de las diferencias de amplitud en adultos.
- Tabla 3.** Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis interbloque en adultos.
- Tabla 4.** Características clínicas de los lactantes sanos.
- Tabla 5.** Características clínicas de los lactantes a término con LPV.
- Tabla 6.** Características clínicas de los lactantes prematuros con LPV.
- Figura 16.** IRM de lactantes de 1-3 meses de edad.

- Figura 17.** EEG anormal en lactantes de 1-3 meses de edad.
- Figura 18.** Patrón de PEVs en lactantes.
- Tabla 7.** Medias de amplitudes y latencias de los PEVs en lactantes.
- Figura 19.** Análisis intrabloque de PEVs en lactantes.
- Tabla 8.** Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis intrabloque en lactantes.
- Figura 20.** Análisis interbloque de PEVs en lactantes.
- Figura 21.** Mapas estadísticos de probabilidad de las diferencias de amplitud en lactantes sanos.
- Tabla 9.** Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis interbloque en lactantes.
- Figura 22.** Efectos de la edad: Análisis interbloque de NCC en lactantes durante el sueño.
- Figura 23.** Efectos de la edad: Mapas estadísticos de probabilidad de las diferencias de amplitud en lactantes sanos.
- Figura 24.** Efectos de la edad: Mapas estadísticos de probabilidad de las diferencias de amplitud en lactantes a término con LPV.
- Tabla 10.** Efectos de la edad: Medias de amplitudes y latencias de NCC durante el análisis interbloque en lactantes.
- Figura 25.** Forma del componente NCC inducido en lactantes.
- Tabla 11.** Resumen de resultados.

## 1. INTRODUCCIÓN

*El cerebro no es un vaso por llenar, sino una lámpara por encender.*

**Plutarco**

La prematuridad <sup>(1)</sup>, la asfixia perinatal, las infecciones durante el embarazo y el trauma obstétrico son, entre muchos otros, factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral que pueden resultar en el desarrollo de deficiencias motoras, perceptuales y/o cognitivas, incluyendo en esta última categoría el trastorno por déficit de atención (TDA) (rev. in Levy et al., 1998; Zappitelli et al., 2001; Spencer et al., 2002; Biederman, 2005), deficiencias en la adquisición del lenguaje (rev. in Chaimay et al., 2006), y deficiencias del aprendizaje y la memoria (rev. in Mañeru y Junqué, 2002; de Haan et al., 2006). Una de las formas de daño cerebral que se observa con más frecuencia, particularmente en lactantes <sup>(2)</sup> prematuros, es una lesión de la sustancia blanca denominada leucomalacia periventricular (LPV) (Volpe, 1998, 2001, 2003, 2005; Rezaie y Dean, 2002) que también se presenta en lactantes a término (rev. in Krägeloh-Mann et al., 1995; Kinney, 2006). A pesar de su frecuencia, existen pocos estudios que relacionan la presencia de LPV con el desarrollo de alteraciones cognitivas (Fawer y Calame, 1991; Feldman et al., 1992; Fazzi et al., 1994; Mulas et al., 2000; Ohgi et al., 2005; rev. Gardner, 2005). Por lo tanto, la necesidad de desarrollar e implementar herramientas de diagnóstico temprano para evaluar funciones cognitivas es de enorme importancia, especialmente en países como México donde el 19% de las discapacidades se deben a la presencia de factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral (INEGI, 2003).

Uno de los paradigmas más utilizados para estudiar el desarrollo cognitivo en lactantes y niños pequeños es la habituación visual. Este proceso de aprendizaje ha sido estudiado principalmente desde el punto de vista conductual (Bornstein, 1985; Bornstein y Benasich, 1986; Bornstein y Sigman, 1986; Tamis-LeMonde y Bornstein, 1989), lo que impide conocer los sustratos neurales que lo subyacen. Una mejor aproximación recae en el estudio de la habituación de potenciales evocados (PEs) y potenciales relacionados con eventos (PREs), que se refiere a la disminución de la amplitud de uno o varios de sus componentes ante la presentación repetida de un estímulo. Este proceso se ha demostrado en adultos tanto en la modalidad visual como en la auditiva (e.g. Pagni et al., 1964;

---

(1) Se considera prematuro a cualquier neonato nacido antes de la semana 37 de gestación.

(2) Como lactante se considera al niño que se encuentra en las primeras etapas de vida extrauterina, hasta los 12 meses de edad, en que es capaz de asumir la postura erecta; algunos autores extienden este período hasta los 24 meses.

Verbaten et al., 1986; Kenemans et al., 1988; Ravden y Polich, 1998; Bruin et al., 2000). Más aún, la obtención de PEs puede realizarse en condiciones de sueño, lo que resulta una ventaja única para el estudio de lactantes en los primeros tres meses de vida. Por lo tanto, el estudio de la habituación de potenciales evocados visuales (PEVs) en lactantes sanos y lactantes con LPV durante el sueño puede darnos información sobre el desarrollo temprano de procesos de aprendizaje simple y sus correlatos neurales bajo condiciones normales y anormales en el cerebro en desarrollo.

Esta sección pretende proporcionar el marco teórico necesario respecto al estudio de la habituación de PEs visuales en lactantes sanos y lactantes con LPV, abordando los conceptos y características principales de la presencia de factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral, LPV, habituación, y PEs, así como de los antecedentes en los que se basa el presente estudio.

## **1.1 Factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral**

El daño cerebral se refiere a la presencia de lesiones con alteraciones funcionales severas que pueden producir problemas motores como la parálisis, o problemas como el retraso en el lenguaje o en el aprendizaje (Harmony, 1996). Una de las principales causas de estas discapacidades en nuestro país, principalmente en niños, es la presencia de factores de riesgo en el periodo prenatal y/o perinatal que pueden afectar el desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

El desarrollo del SNC está determinado por factores internos programados (genéticos) y por factores externos no programados (epigenéticos), que durante los procesos de organización y diferenciación neuronal ejercen amplias interacciones con el tejido cerebral en desarrollo (Parra y Reyes, 2003). Durante el periodo prenatal el primer acontecimiento en el desarrollo del sistema nervioso es la formación del tubo neural dos semanas después de la concepción. Alrededor de las 5 semanas aparecen tres vesículas en la parte anterior del tubo neural y en este momento se inicia la neurogénesis o formación de neuronas. A partir de ahí se suceden una serie de regulaciones y cambios celulares secuenciales hasta el periodo perinatal, tales como la gliogénesis, la migración y la diferenciación neuronal, el crecimiento del árbol dendrítico, las extensiones axónicas y la formación de circuitos. Finalmente se presentan la mielinización -que inicia en el periodo prenatal y permite al feto de 22 semanas tener la capacidad de detectar estímulos acústicos y luminosos intensos- la

sinaptogénesis, la síntesis y la liberación de neurotransmisores, así como la muerte celular genéticamente programada conocida como apoptosis (Parra y Reyes, 2003).

Estos procesos del desarrollo del SNC pueden verse afectados por la presencia de situaciones clínicas bien identificadas, conocidas como factores de riesgo predisponentes y determinantes para la instalación del daño cerebral. Corresponden a situaciones biológicas anormales durante el embarazo-incluso antes del mismo- o durante el parto y en etapas posteriores. Pueden participar además factores psicosociales. Se han identificado los siguientes factores de riesgo con algunos ejemplos de cada uno (tomado de Chávez, 2003):

- A) *Genéticos y constitucionales*: Peso materno preconcepción, talla materna, endogamia o consanguinidad y factores genéticos adicionales de los padres como alteraciones cromosómicas.
- B) *Factores demográficos y psicosociales*: Edad materna extrema (< 20 años y > 35 años), nivel socioeconómico bajo y factores psicológicos maternos.
- C) *Factores nutricionales*: Ganancia de peso gestacional, ingesta calórica, ingesta protéica, hierro y anemia, ácido fólico y vitamina B12, zinc y cobre.
- D) *Patología materna*: Desnutrición, hipertensión crónica, cardiopatías, infecciones congénitas, infección de vías urinarias, tabaquismo, alcoholismo, uso de fármacos y adicción a drogas.
- E) *Factores obstétricos*: Multiparidad, aborto espontáneo o inducido previo, muerte neonatal u óbito previo, infertilidad previa, alteración anatómica uterina e isoimmunización RH negativa.
- F) *Atención prenatal*: Hemorragias, insuficiencia feto-placentaria, ruptura prematura de membranas, embarazo múltiple, polihidramnios, oligohidramnios y crecimiento intrauterino.
- G) *Atención del parto y del recién nacido*: Anomalías del cordón umbilical, parto instrumentado, duración del trabajo de parto, líquido amniótico, anestesia y atención perinatal / neonatal deficientes.
- H) *Factores fetales*: Bajo peso al nacimiento por prematurez (< 37 semanas de edad gestacional), retraso en el crecimiento intrauterino, posmadurez, sufrimiento fetal y malformaciones congénitas.
- I) *Factores neonatales*: Reanimación neonatal deficiente, asistencia ventilatoria, prematurez, retraso en el crecimiento intrauterino, hiperbilirrubinemia, sepsis neonatal y crisis convulsivas.
- J) *Factores en la infancia*: Desnutrición calórica-protéica, anemia ferropriva, infecciones, inmunizaciones incompletas, maltrato, abuso sexual y violencia intrafamiliar.
- K) *Factores de riesgo iatrogénicos*: Realizados por todo aquel profesional vinculado con el manejo y atención de la salud perinatal, neonatal e infantil.



Los factores de riesgo que se identifican en el feto o en el parto se reconocen en el recién nacido en sus primeros momentos de vida, identificándolos por sus características clínico-patológicas (evento de asfixia, encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneal, etc.). A estos bebés se les conceptualiza como neonatos de alto riesgo: se trata del recién nacido que tiene probabilidades de presentar impedimentos físicos, intelectuales, sociales o de la personalidad, que alteren su proceso de crecimiento y desarrollo normal. El curso que tomen estos eventos, podrá determinar, en caso de presentarse, las alteraciones neurológicas que pueden manifestarse con una amplia variedad de modalidades y diversos grados de discapacidad (Chávez, 2003).

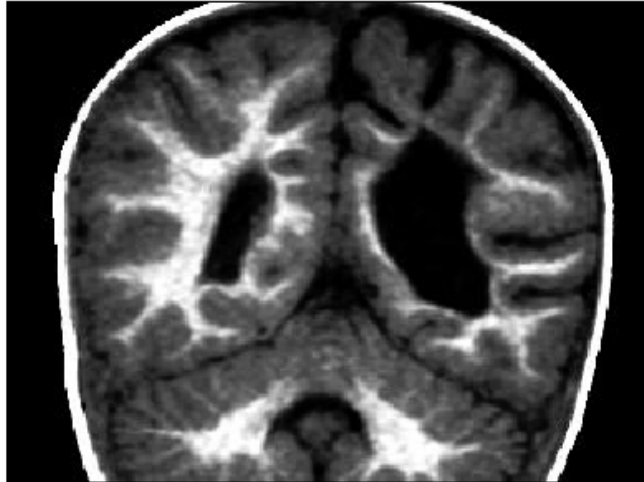
Una de las principales alteraciones que sufren los lactantes con factores de riesgo de daño cerebral es la LPV (Krägeloh-Mann et al., 1995; Volpe, 1998, 2001, 2003, 2005; Rezaie y Dean, 2002; Kinney, 2006).

## 1.2 Leucomalacia Periventricular

Actualmente, la LPV es considerada la principal forma de daño cerebral en lactantes prematuros (Volpe, 2001) con una incidencia del 5-10% en estos lactantes (Mulas, 2000). Su neuropatología presenta dos componentes: focal y difuso. El primero se caracteriza por necrosis localizada, con la subsiguiente formación de quistes, y se localiza en la profundidad de la sustancia blanca. El componente difuso es menos severo, caracterizado por la lesión difusa a los precursores de los oligodendrocitos –células destinadas a desarrollarse en oligodendrocitos maduros responsables de la formación de mielina de la sustancia blanca. Por lo tanto, la principal secuela neuropatológica de la LPV es la disminución del volumen de la sustancia blanca y la ventriculomegalia, secundaria a la deficiencia miélnica (Volpe, 2001).

La LPV se diagnostica utilizando técnicas de neuroimagen. En el diagnóstico por IRM, la principal anomalía es la reducción en la cantidad de sustancia blanca periventricular (Fig. 1). A partir de los datos imagenológicos, la LPV se clasifica como leve (cuando se observa una lesión limitada al área peritrigonal y el tamaño ventricular es normal), moderada (cuando se reduce la cantidad de sustancia blanca en el centro semioval, mayor reducción de la sustancia blanca periventricular y ventriculomegalia) o grave (ausencia casi completa de sustancia blanca y ventriculomegalia) (Mulas et al., 2000). Los datos imagenológicos disponibles sugieren que el componente difuso de la LPV es

más común que el componente focal (Volpe, 2001; Volpe, 2003). Las lesiones focales de la LPV correlacionan con la parálisis cerebral mientras que las deficiencias cognitivas y/o conductuales podrían estar más relacionadas con el componente difuso de la LPV (Volpe, 2003).



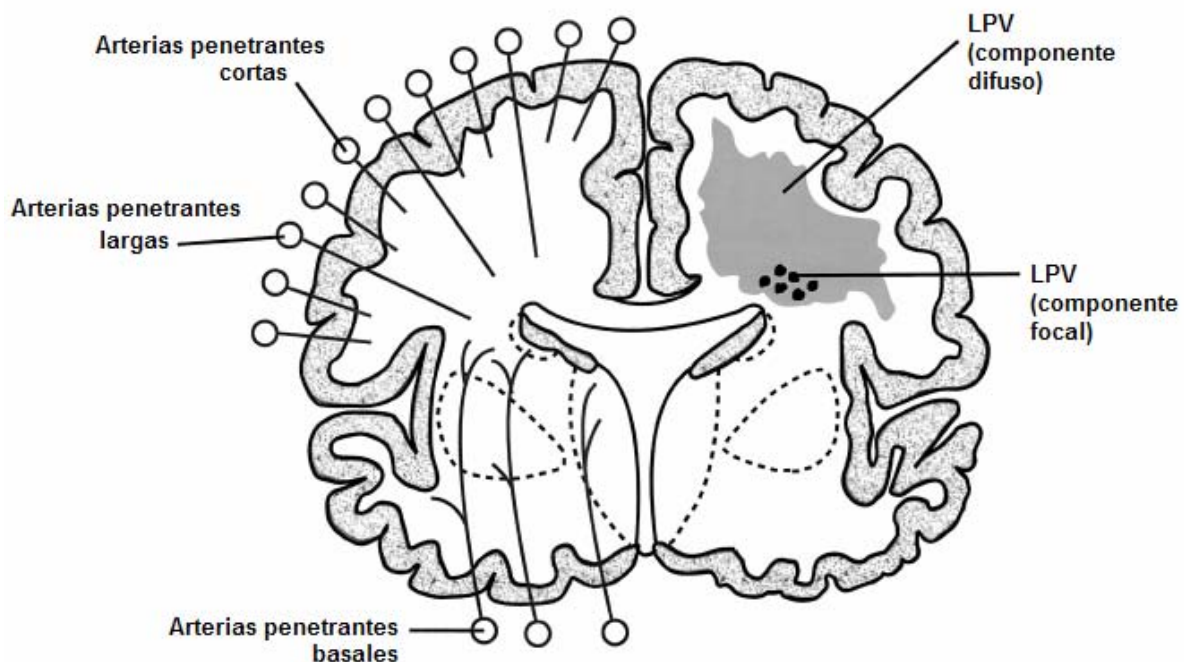
**Figura 1. Imagen de resonancia magnética de un caso de LPV.** Este caso corresponde a una LPV severa unilateral obtenida en T1 potenciado para notar la gran pérdida de sustancia blanca periventricular así como el agrandamiento y deformación de las paredes del ventrículo lateral izquierdo (tomado de Mulas et al., 2000).

La patogénesis de la LPV consiste en la interacción de varios factores (Volpe, 2001; Volpe, 2003):

1) Factores vasculares: Tanto el componente focal como el difuso parecen estar relacionados –al menos en parte- al desarrollo de la irrigación vascular a la sustancia blanca cerebral. Esta irrigación consiste en arterias penetrantes largas y cortas (Fig. 2). El componente focal se distribuye en las zonas limítrofes de las arterias penetrantes largas que, en el lactante prematuro no están completamente desarrolladas y por lo tanto, una disminución en el flujo sanguíneo cerebral provocaría isquemia severa en estas regiones. El componente difuso está distribuido en las zonas limítrofes de las arterias penetrantes cortas que no se desarrollan completamente hasta que la corteza cerebral se desarrolla en el periodo post-término. Una disminución en el flujo sanguíneo cerebral produciría isquemia moderada y la pérdida de precursores de oligodendrocitos. Una de las posibles causas de la disminución en el flujo sanguíneo cerebral en casos de LPV es la deficiencia en los mecanismos de autoregulación cerebrovascular.

2) Vulnerabilidad de los precursores de oligodendrocitos: Una consecuencia de los eventos isquémicos es el incremento de radicales libres. La LPV es una lesión isquémica, y los precursores

de oligodendrocitos son vulnerables a los radicales libres. Mientras que las células precursoras de oligodendrocitos acumulan fácilmente radicales libres, las células maduras (i.e. los oligodendrocitos) no muestran esta misma vulnerabilidad. Los estudios de Volpe sugieren que los precursores de oligodendrocitos expuestos a radicales libres muestran características consistentes con la apoptosis como mecanismo de muerte celular. Se ha demostrado también que el glutamato juega un papel importante ya que el exceso extracelular de glutamato puede llevar a la muerte de los precursores de oligodendrocitos. Otro mecanismo que se ha relacionado con la muerte de los precursores de oligodendrocitos en la LPV es la acción de la infección materna/fetal, la inflamación y la liberación de citocinas. Finalmente, el aumento en la activación de microglía en el componente difuso de la LPV sugiere que estas células pueden estar involucradas en la generación de los radicales libres, lo que resulta consistente con la evidencia que relaciona la infección/inflamación materna/fetal con la LPV. El hecho de que tanto la isquemia como la infección lleven a la activación de microglía y a la generación de radicales libres -para los que son altamente vulnerables los precursores de oligodendrocitos- sugiere que tanto la infección como la isquemia podrían potenciarse el uno al otro.



**Figura 2. Componentes focal y difuso de la LPV.** En este esquema de un corte coronal se representan los componentes focal (círculos negros) y difuso (sombra gris) de la LPV en un hemisferio y la irrigación sanguínea de la sustancia blanca cerebral a través de las arterias penetrantes cortas y largas en el otro hemisferio (modificado de Volpe, 2001).

La parálisis cerebral infantil (PCI) es la secuela clínica más común de la LPV (un tercio de las PCI tienen este origen). Debido a la proximidad de estas lesiones periventriculares a los tractos corticoespinales de la corona radiata, los déficits motores son extremadamente comunes. La diplejía espástica es la forma clínica más común de PCI en los recién nacidos prematuros aunque también es frecuente la tetraplejía espástica. Si se daña el tracto genículo-calcarino, puede producirse lesión en la corteza visual por lo que los niños con diplejía espástica por LPV suelen padecer trastornos visuales, oculomotores y baja agudeza visual (Jacobson et al., 1996).

### **1.2.1 Recuperación del daño y plasticidad cerebral**

Cuando ocurre una lesión, la primera respuesta inmediata del tejido para reinstalar su equilibrio es la eliminación de productos tóxicos que se acumulan en el área lesionada: Exceso de glutamato, radicales libres de oxígeno y cantidades excesivas de iones de calcio. También se da el abastecimiento de factores adecuados para la sobrevivencia y el crecimiento como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la proliferación de células gliales, fundamentales para la producción y liberación de factores tróficos que le dan a las neuronas los medios para combatir con eficacia los factores tóxicos presentes en el área lesionada (rev. en Rivas, 2003).

Después de un daño cerebral no fatal como la LPV, ocurre una recuperación de funciones asociada a lo que se conoce como plasticidad cerebral. La plasticidad cerebral puede definirse como la reorganización de patrones distribuidos de la actividad cerebral, asociados a las tareas normales que acompañan la acción, percepción y cognición y que además, compensan las funciones alteradas o perdidas como resultado de una enfermedad o una lesión cerebral (Frackowiak et al., 1997). Se trata entonces de la capacidad cerebral para experimentar cambios estructurales-funcionales, dado que la experiencia (eventos internos y externos) altera la organización y funcionamiento del cerebro, y le permite responder a los cambios modificándose de acuerdo a nuestras vivencias (Rivas, 2003). El grado de recuperación depende de muchos factores que incluyen edad, área comprometida, cantidad de tejido dañado, rapidez con la que se produce el daño, programas de rehabilitación y factores ambientales y psicosociales.

La plasticidad cerebral es más evidente durante el desarrollo temprano, aunque el cerebro permanece maleable durante toda la vida, y refleja no sólo los cambios debidos a la maduración, sino que incluye la capacidad de cambiar con la experiencia. De esta manera, después de un daño, el cerebro se reorganiza, al menos en parte, para favorecer la recuperación de las funciones que han sido perdidas y, en el caso de los bebés, para permitir también el desarrollo de funciones que podrían estar en riesgo de perderse debido al daño.

Los cambios plásticos observados después de una lesión cerebral son muy similares a los observados durante el desarrollo y el envejecimiento, o cuando se aprende de la experiencia. Estas semejanzas sugieren que, en el cerebro de los mamíferos, están implicados mecanismos básicos similares a los cambios sinápticos en muchas formas de plasticidad. Es decir, el cerebro modifica su actividad a través de cambios sinápticos: el diámetro del campo dendrítico de una célula puede expandirse para interactuar con más neuronas, las terminales axónicas pueden redistribuirse para aumentar el campo de influencia, ocurren alteraciones en la terminación del axón, en la arborización dendrítica, en la densidad de espinas, así como cambios en el funcionamiento de las sinapsis existentes. Todos estos cambios permiten la producción de nuevas sinapsis, la pérdida de las sinapsis viejas, o la modificación de las sinapsis existentes (rev. en Rivas, 2003).

La plasticidad sináptica se ha estudiado con base en procesos de aprendizaje y memoria. Fue a finales del siglo XIX cuando Santiago Ramón y Cajal propuso que el aprendizaje involucra cambios plásticos funcionales en las propiedades de las neuronas o en sus interconexiones. En 1938, Lorente de No sostuvo la idea de que los circuitos reverberantes mantienen actividad neuronal sostenida por impulsos en una cadena cerrada, y tiempo después Donald Hebb agregó que esta actividad reverberante podría dar lugar a cambios neuronales que llevan a la memoria a largo plazo. En 1949 Hebb propuso que en un espacio sináptico, el contacto entre el axón presináptico y la neurona postsináptica se refuerzan cuando el axón presináptico está activo al mismo tiempo en que la neurona postsináptica está siendo activada por otros “inputs” o entradas. Esta coincidencia induce una reorganización de los circuitos neurales preexistentes (i.e. plasticidad sináptica). A través de este proceso, las interconexiones recíprocas entre las neuronas implicadas se activan conjuntamente con mayor facilidad.

Las evidencias experimentales de la existencia de cambios persistentes en la fuerza de las conexiones sinápticas como consecuencia de la actividad recaen particularmente en el fenómeno de la potenciación a largo plazo o LTP, por sus siglas en inglés “Long Term Potentiation” (Bliss y Lomo, 1973): La intensa estimulación eléctrica de los axones presinápticos causa, a largo plazo, un aumento en la magnitud de los potenciales postsinápticos en la célula postsináptica. Los procesos de plasticidad cerebral implican, por supuesto, la activación de procesos a distintos niveles como el bioquímico y el molecular. Por ejemplo, la formación de nuevos contactos sinápticos implica el crecimiento de axones, dendritas o ambos, con la posterior diferenciación de las estructuras características de las sinapsis maduras. La formación de brotes axonales requiere la presencia de factores de crecimiento como el NGF así como la existencia de un sustrato apropiado para la adhesión y crecimiento de las nuevas fibras.

Finalmente, es importante como parte de la recuperación del tejido dañado un nivel adecuado de estimulación interna y externa. Es así como los recién nacidos que presentan alguno o varios factores de riesgo tienen la posibilidad de prevenir el establecimiento del daño cerebral y sus consecuentes deficiencias, a través de una terapia de habilitación y/o estimulación temprana específica que les permita habilitar o reestablecer funciones que se pierden por el daño al tejido nervioso en desarrollo. Por lo tanto, es de vital importancia atender a estos bebés lo más temprano posible aprovechando la gran plasticidad que el cerebro tiene en los primeros 12 meses de vida postnatal. Asimismo, es imprescindible buscar e implementar herramientas de diagnóstico temprano que nos permitan evaluar a estos bebés desde los primeros meses de vida para lograr los mejores resultados a lo largo de su desarrollo.

### **1.3 Sueño**

El sueño es un estado que se acompaña de cambios fisiológicos profundos en todo el organismo y en especial en el cerebro, así como en la actividad cognitiva (Corsi, 2001). Es un estado cerebral inducido activamente, con una gran organización y diferentes fases. Desde el punto de vista conductual se define por cuatro criterios (Rechtschaffen y Siegel, 2001):

1. Disminución de la actividad motora
2. Disminución de la respuesta a la estimulación
3. Posturas estereotipadas

#### 4. Reversibilidad relativamente fácil

Se trata de un estado que no es uniforme y que está organizado en ciclos de fases REM y NREM <sup>(3)</sup>. Se acepta que existe una fase REM y cuatro fases (fase 1-4) de sueño NREM. La actividad fisiológica durante las diferentes fases se puede monitorizar mediante registros eléctricos: electromiograma, electrooculograma y electroencefalograma (EEG).

El sueño REM se caracteriza por un patrón EEG de bajo voltaje y frecuencias mezcladas, siendo en algunos animales similar al de la vigilia. Por esta razón se le ha llamado también “sueño paradójico”. Incluso, ciertas neuronas como las de la protuberancia, el núcleo geniculado lateral y las de la corteza occipital, se activan en salvas más intensas durante el sueño REM que durante la vigilia. Estas salvas general potenciales de alto voltaje en el EEG denominadas puntas ponto-geniculo-occipitales (puntas PGO). Además del aumento global de la actividad nerviosa durante el sueño REM, comparado con el sueño NREM, la temperatura del cerebro y el metabolismo también aumentan, llegando a ser similares o superiores a los de vigilia; sin embargo, a diferencia de ésta, casi todo el tono muscular esquelético desaparece y sólo permanecen activos los que controlan los movimientos de los ojos, los huesecillos del oído medio y el diafragma (Rechtschaffen y Siegel, 2001).

Durante el sueño NREM el metabolismo y la temperatura cerebral están en sus mínimos, además de que disminuye la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Por otro lado, el tono muscular y los reflejos están intactos. Las cuatro fases que caracterizan al sueño NREM son (Rechtschaffen y Siegel, 2001):

1. Fase 1: Representa la transición de la vigilia al sueño y dura varios minutos. El EEG presenta un patrón de bajo voltaje y frecuencias mezcladas.
2. Fase 2: Se caracteriza por salvas de ondas sinusoides denominadas husos de sueño (12-14 Hz) y ondas bifásicas de alto voltaje denominadas complejos K, que surgen de forma episódica sobre un actividad de fondo de bajo voltaje continua.
3. Fase 3: El EEG muestra ondas  $\delta$  lentas, de 0.5 a 2 Hz, de baja amplitud.

---

(3) REM por sus siglas en inglés: “Rapid Eye Movements” o Movimientos Oculares Rápidos y NREM por sus siglas en inglés: “Non Rapid Eye Movements” que se refiere a las etapas de sueño que no pertenecen al sueño de movimientos oculares rápidos.

4. Fase 4: Se incrementa la actividad de ondas lentas y domina el EEG. A veces, a las fases 3 y 4 se les denomina “sueño de ondas lentas”.

En los seres humanos adultos, el sueño suele empezar progresando de la fase 1 a la fase 4 de sueño NREM. La longitud del ciclo desde el inicio del sueño NREM hasta el final de la primera fase REM es de unos 90 a 110 minutos. Este ciclo se repite de cuatro a seis veces por noche. En adultos jóvenes, la mayor parte del tiempo de sueño –entre el 50 y el 60%- se invierte en la fase 2 de sueño NREM; las fases REM constituyen entre el 20 y el 25% de tiempo total de sueño, las fases 3 y 4 constituyen del 15 al 20% y la fase 1 de sueño NREM el 5% aproximadamente (Rechtschaffen y Siegel, 2001).

En los recién nacidos y lactantes, sin embargo, las características del sueño son diferentes, particularmente porque las etapas de sueño REM y NREM aún no están bien definidas. Se pueden identificar tres fases (rev. en Otero, 2001):

1. Sueño quieto o tranquilo (NREM)
2. Sueño activo (REM)
3. Sueño transicional o indeterminado

El sueño quieto se caracteriza por ojos cerrados, respiración regular, tono muscular conservado, ausencia de movimientos oculares y faciales, frecuencia cardíaca poco variable y un dos patrones en el EEG: (1) actividad de ondas lentas continuas de 0.5 a 2 Hz y de gran amplitud, máxima en regiones occipitales, y (2) episodios de ondas de gran amplitud entre 1 y 3 Hz, generalizadas, con una duración promedio entre 2 y 6 segundos, que se alterna con periodos de bajo voltaje de duración similar. A este patrón se le conoce como “*tracé alternant*” y desaparece a las 3 o 4 semanas de vida.

El sueño activo se caracteriza por ojos cerrados, alternancia entre abrir y cerrar los ojos, respiración irregular periódica, ausencia de tono muscular, movimientos oculares rápidos, alta variabilidad en la frecuencia cardíaca, movimientos faciales y un patrón EEG con actividad mediana, que consiste en ondas con cierta ritmicidad de una frecuencia entre 4 y 8 Hz, de amplitud relativamente baja (menor a 50  $\mu$ V). Puede presentarse también un trazado de baja amplitud continuo con ondas lentas superimpuestas en forma intermitente o continua (Otero, 2001).



Finalmente, el sueño transicional se conoce a aquellos periodos de sueño que muestran algunas características de uno u otro tipo de sueño y por lo tanto, no pueden ser clasificadas como sueño quieto o activo.

El recién nacido tiene ciclos de sueño de 45 a 60 minutos, de los cuales cerca del 64% corresponde a sueño activo y el resto a sueño quieto y transicional. En las primeras 8 semanas después del nacimiento desaparecen algunas características electroencefalográficas características del recién nacido: desaparece el “*tracé alternant*” y poco a poco incrementa el tiempo de sueño quieto, de tal manera que alrededor de la cuarta semana de vida, queda bien establecido el inicio del sueño con sueño quieto. Progresivamente, este tipo de sueño se va convirtiendo en el predominante durante las siguientes 4 semanas. Al inicio de los 2 meses de edad aparecen los husos de sueño y a partir de los 3 meses, es más clara la diferenciación entre los estados de sueño (Otero, 2001).

## 1.4 Habitación

La habitación se define como la disminución en la respuesta ante la presentación repetida de un estímulo (Thompson y Spencer, 1966). Es un proceso de aprendizaje para eliminar respuestas no esenciales hacia estímulos que ya han sido procesados, en donde el organismo aprende a no responder a los estímulos repetitivos que carecen de importancia biológica. Esto se confirma por el hecho de que una respuesta habituada reaparece si dicho estímulo se asocia con otro que tenga valor reforzante (dándole la relevancia biológica que antes no tenía) (Alcaraz, 2001). La gran mayoría de casos descritos que involucran habitación se refieren a la habitación de reflejos defensivos activados por un estímulo aversivo o potencialmente peligroso que no causa ningún daño. Es por lo tanto ventajoso para el animal que se habitúa minimizar los costos energéticos de respuestas hacia “falsas alarmas”, un factor que ha favorecido la evolución de redes neuronales que presentan un alto grado de habitación por estímulo (Christoffersen, 1997).

Los 9 criterios que definen la habitación según Thompson y Spencer (1966) siguen utilizándose hasta hoy en día. Estos criterios, en forma abreviada, son:

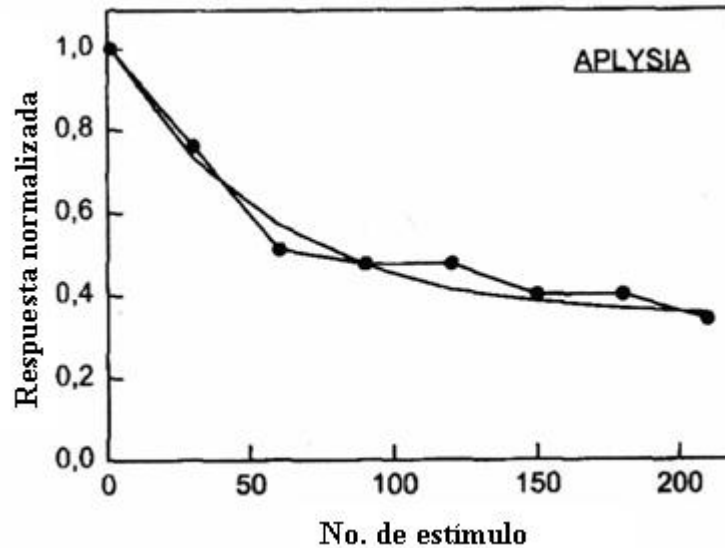
1. La repetición de estímulos resulta en el decremento de las respuestas (habitación a corto plazo).
2. Después de una serie de estimulaciones, las respuestas se recuperan espontáneamente.

3. Durante series repetidas de estímulos separados por recuperación espontánea, ocurre habituación de un modo más rápido dentro de cada serie (habituación a largo plazo).
4. La tasa de habituación incrementa con la frecuencia de la estimulación.
5. La tasa de habituación disminuye con el incremento en la fuerza del estímulo.
6. Cuando se alcanza un nivel estable de habituación durante una serie de estimulaciones, estímulos adicionales prolongan la recuperación espontánea.
7. La habituación a un tipo de estímulo puede resultar en habituación a otros tipos de estímulos.
8. La presentación de un estímulo con una o varias características diferentes de aquel que ya está habituado lleva a la deshabituación.
9. La repetición del estímulo de deshabituación lleva a la sucesiva disminución de la respuesta ante este estímulo (habituación de la deshabituación).

Después de la publicación de estos criterios, los diferentes estudios relacionados con habituación han confirmado las propiedades de este fenómeno en un gran número de reflejos y en diferentes organismos del reino animal desde los protozoarios hasta el humano. De este modo, se ha descrito la habituación en ciliados, anélidos, crustáceos, insectos, anfibios, aves, mamíferos y de manera particular en el gasterópodo *Aplysia californica* donde el reflejo de retracción del sifón ha sido sujeto de un gran número de estudios. La respuesta de habituación se caracteriza por una curva que consiste generalmente en un decremento rápido y largo en los primero dos o tres estímulos seguida por una tasa más lenta y pequeña de decremento conforme se repiten los estímulos (Fig. 3).

#### 1.4.1 Bases neurales de la habituación

En la búsqueda de las bases neurales de la habituación, Sherrington (1906) fue el primero en apuntar hacia la depresión sináptica como candidato. Trabajando con el reflejo de flexión de patas en mamíferos, Sherrington dedujo que un cambio plástico en conexiones centrales entre neuronas podía ser la causa de la disminución en la respuesta. Desde entonces, esta hipótesis ha sido verificada en gran parte del reino animal incluyendo anélidos, crustáceos, insectos, gasterópodos, anfibios y mamíferos siendo el mejor ejemplo el trabajo de Carew y Kandel (1973) en la habituación a corto plazo del reflejo del sifón en *Aplysia californica*.



**Figura 3. Curva de habituación del reflejo de retracción del sifón en *Aplysia californica*.** La respuesta disminuye gradualmente conforme se incrementa el número de repeticiones del estímulo (tomado de Christoffersen, 1997).

Es importante establecer que la habituación no es adaptación y tampoco fatiga. La adaptación se da a nivel de los receptores primarios donde el estímulo es recibido, y entonces se observa un incremento en el umbral del receptor hacia el estímulo repetido. La fatiga se refiere al hecho de que el sistema deja de responder porque no cuenta ya con los elementos disponibles para dar la respuesta. El sistema se agota. La fatiga puede darse al nivel tanto de la transmisión como de la conducción. La habituación ocurre en un punto más lejano al receptor primario. En organismos con sistema nervioso la habituación ocurre en la unión sináptica (Sokolov, 1960; Kandel, 1976). Al respecto, dos eventos presinápticos se han observado: 1) la reducción en la cantidad de neurotransmisor liberado y 2) la inactivación de canales de calcio dependientes de voltaje en la terminal sináptica. El trabajo de Castellucci y Kandel (1974) en *Aplysia californica* reveló que la depresión está asociada con una reducción en el número de quanta liberado por potencial de acción, mientras que el tamaño de los quanta permanece constante. Trabajos posteriores han demostrado que la depresión sináptica en este reflejo está asociada con la inactivación de canales de calcio dependientes de voltaje en la neurona presináptica (Klein y Kandel, 1980).

La habituación en los mamíferos involucra redes neuronales bastante más complejas que las vías reflejas simples. Esto ha sido aparente en un gran número de estudios realizados hasta 1970 en donde

las lesiones de áreas corticales frontales así como del núcleo talámico dorsomedial han arrojado resultados determinantes de la participación de estas estructuras en la modulación de la habituación. Por ejemplo, en el ser humano, el incremento en la presión sanguínea en respuesta a sesiones diarias de exposición de la piel a bajas temperaturas ocurre de un modo más lento en pacientes leucotomizados que en sujetos control (Griffin, 1963). Y en estudios en ratas, animales con lesiones frontales bilaterales muestran habituación parcial del reflejo de flexión de la pata (Griffin y Pearson, 1968) mientras que animales con lesión bilateral (pero no unilateral) del núcleo dorsomedial del tálamo muestran una habituación considerablemente más lenta que las ratas control (Hinde, 1970).

### 1.4.2 Habituación en lactantes

Por tratarse de la forma de aprendizaje más simple, la habituación está presente en lactantes, aunque la mayoría de los estudios de este tipo son conductuales. El estudio de la habituación en estas poblaciones permite investigar cómo es que los procesos de aprendizaje simple se desarrollan en el cerebro humano. Es así como la habituación -y particularmente la habituación visual- ha sido uno de los paradigmas más utilizados para el estudio de procesos cognitivos en lactantes humanos.

La habituación se ha utilizado para estudiar la detección, discriminación, categorización, memoria y formación de conceptos en lactantes. Para su estudio, dos tipos de procedimientos se han utilizado: 1) *Ensayos fijos* (Fantz, 1972) en donde el experimentador determina el número, duración e intervalo entre estímulos independientemente de la atención del lactante y el procedimiento y, 2) *Infante controlado* (Horowitz et al., 1972) en donde se asegura que el bebé esté mirando al estímulo, se fija la duración del estímulo cuando el bebé deja de mirar, permite estudiar diferencias individuales a través del tiempo de fijación al estímulo y muestra patrones individuales de habituación. Es, por lo tanto, un mejor método.

El grupo de Marc Bornstein ha demostrado que en lactantes de 5 meses de edad, la habituación es diferencial y relativamente estable (Bornstein y Benasich, 1986) y que los lactantes de esta edad se habitúan tanto a estímulos sociales (caras) como no sociales (figuras geométricas) (Bornstein y Sigman, 1986). Durante la primera mitad del primer año de vida, la habituación es concebida como una forma rudimentaria de procesamiento de información (Bornstein y Sigman, 1986).

Más aún, este grupo ha demostrado que las medidas de habituación en los primeros 6 meses de vida son predictivas del funcionamiento mental en niños. 1) En una revisión de 10 estudios documentan que la eficiencia de la habituación medida entre 2-6 meses de edad correlaciona con la ejecución en la niñez en pruebas estandarizadas de inteligencia y lenguaje obtenidos a los 2-8 años de edad ( $r=0.49$ ) (Bornstein y Sigman, 1986). Es decir, los bebés que se habitúan más rápido tienen mejores ejecuciones en las pruebas cognitivas medidas posteriormente. 2) La habituación medida en los primeros 6 meses de vida explica el 59% de la varianza en índices de inteligencia medido a los 2-8 años de edad (Bornstein, 1985). 3) En estudios de habituación en lactantes de 5 meses, utilizando estímulos visuales de caras de mujeres así como patrones geométricos para producir deshabituación, Tamis-LeMonde y Bornstein (1989) encuentran que la habituación en esta edad explica el 32% de la varianza cuando se estudian a los 13 meses de edad procesos de “competencia de representaciones”. Es decir, la relación predictiva de la habituación refleja en cierto grado la estabilidad en las habilidades de representar mentalmente estímulos visuales en los niños. 4) El establecimiento de los mecanismos de habituación en etapas tempranas del desarrollo se relaciona directamente con el desarrollo cognitivo tardío. Asimismo, se ha encontrado que la habituación juega un papel como predictor de la comprensión del lenguaje (Bornstein y Benasich, 1986).

Otros autores han descrito propiedades importantes de la habituación en lactantes. En primer lugar, De Loache (1976) estudió el número de estímulos que se requieren para alcanzar el criterio de habituación (50% del tiempo de fijación al primer estímulo) determinando que los lactantes de 4 meses requieren entre 4 y 24 estímulos para alcanzar este criterio. Respecto a las estrategias que utilizan los lactantes para habituarse, se han distinguido dos grupos: Un grupo de “habituadores lentos” y otro de “habituadores rápidos”. Los primeros incrementan de manera rápida el tiempo de fijación al estímulo y luego se habitúan mientras que los segundos muestran patrones idiosincráticos de tiempo de fijación (De Loache, 1976; McCall, 1979; Bornstein y Sigman, 1986). Finalmente, McCall (1979) ha descrito que los bebés no responden de manera similar al mismo estímulo cuando se habitúan a los 5 meses comparado con la habituación a los 10 meses de edad (McCall, 1979) aunque otros autores han encontrado estabilidad en la habituación en lactantes estudiados a diferentes edades con el mismo estímulo (Riksen-Walraven, 1978) y ajustando la complejidad del estímulo a la edad del bebé (Miller et al., 1979).

A pesar de que la habituación ha sido ampliamente estudiada en lactantes de diferentes edades, las medidas obtenidas son conductuales. Por lo tanto, los mecanismos que subyacen el proceso de habituación visual en lactantes no se conocen. El estudio de la habituación a través de PEs visuales nos permite estudiar mecanismos neurales de la habituación porque estas señales reflejan la activación de grupos neuronales sincronizados para el procesamiento del estímulo y se relacionan con el proceso que se compromete, en este caso, con la habituación.

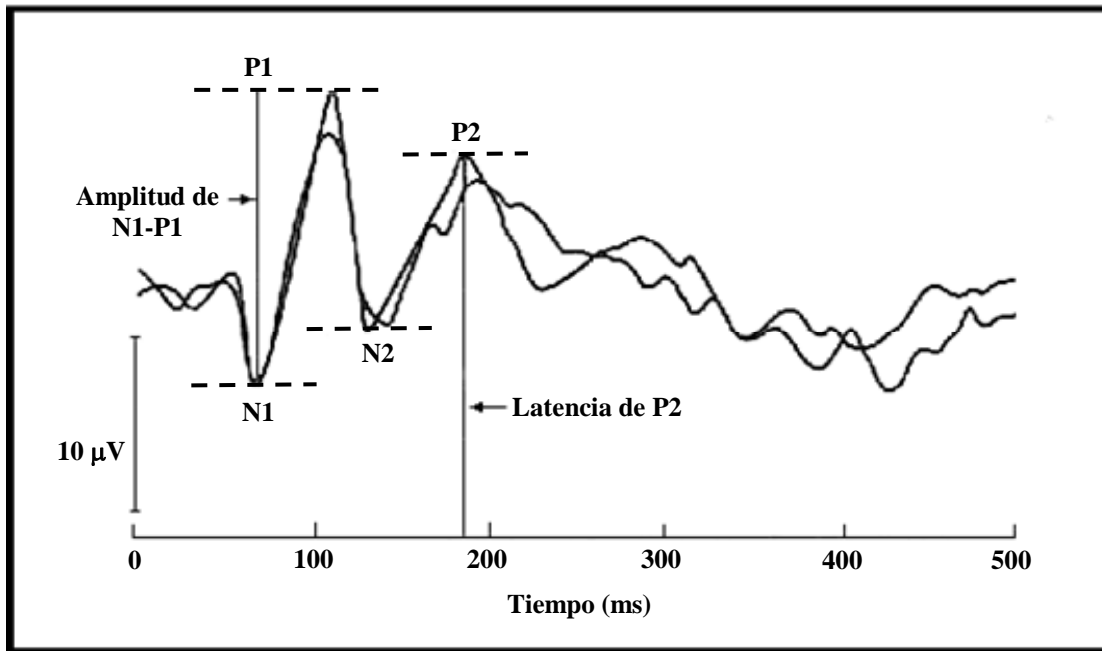
## 1.5 Potenciales Evocados

Los PEs son cambios rápidos de voltaje en la actividad eléctrica del SNC que se registran en varios sitios sobre el cuero cabelludo y son la respuesta eléctrica cerebral hacia un estímulo externo, por lo que están sujetos temporalmente a él. En función de la vía sensorial que se active, se pueden clasificar como PEs visuales, auditivos, somatosensoriales, olfativos, gustativos o motores si se activa una vía motora (Carretié e Iglesias, 1997). Los PEs están conformados por diversas ondas o componentes que se identifican tomando en cuenta su polaridad (si es una onda negativa o positiva), su amplitud (tamaño del pico máximo de la onda respecto a la línea basal), su latencia (tiempo en que tarda en aparecer una onda a partir de la presentación del estímulo) y su topografía (distribución de voltajes en las diferentes derivaciones sobre el cuero cabelludo). Los componentes se denominan tomando en cuenta sólo su latencia y su polaridad, por ejemplo, un componente que aparece a los 100 ms después del estímulo y que sea negativo se denomina N100 ó N1 (rev. en Rugg y Coles, 1995) (Fig. 4).

Dependiendo de su latencia, los componentes de los PEs pueden ser tempranos, de latencia media o tardíos. Los primeros dos responden a las características físicas del estímulo o a variables externas al sujeto y generalmente tienen latencias inferiores a 100 ms. Estos componentes parecen originarse en las vías cerebrales que llevan la información aferente desde los órganos sensoriales hasta las áreas corticales primarias (Rugg y Coles, 1995; Carretié e Iglesias, 1997).

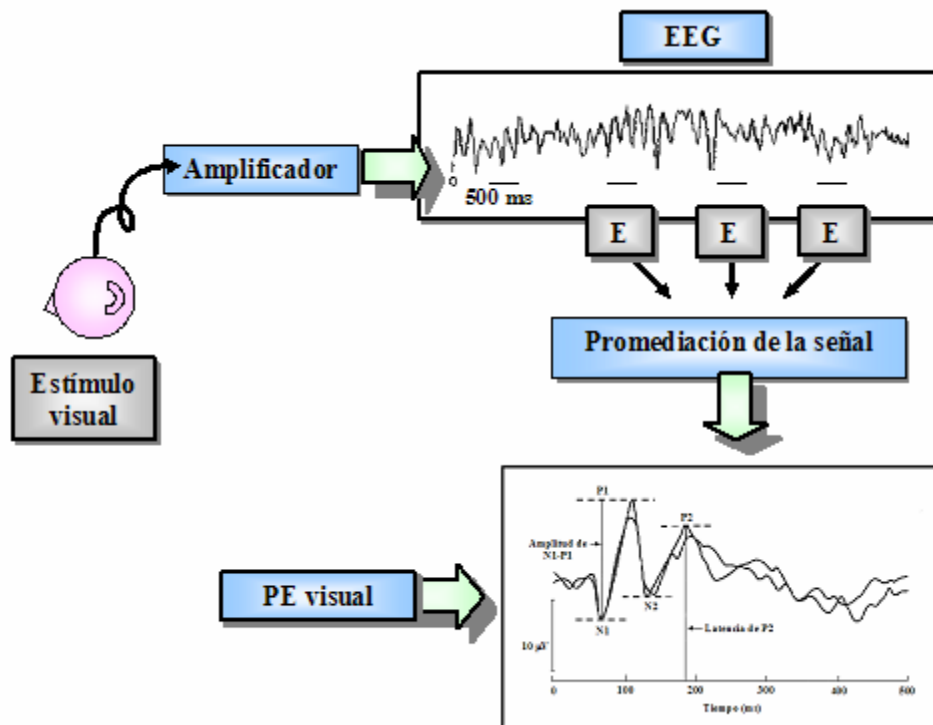
Los componentes tardíos de los PEs reflejan etapas del procesamiento del estímulo que van más allá de las características físicas del mismo (i.e. percepción, identificación, etc.) y que se llevan a cabo en centros cerebrales superiores o de alto orden como las cortezas de asociación. Generalmente, estos componentes aparecen después de los 100 ms post-estímulo y tienen un origen neural más incierto ya

que se originan una vez que los estímulos han alcanzado las áreas corticales primarias, de las que la información pasa a otras áreas del cerebro para ser procesada (Carretié e Iglesias, 1997).



**Figura 4. Componentes de los potenciales evocados.** El esquema muestra un ejemplo de los componentes tempranos (N1 y P1) que aparecen antes de los 100 ms en respuesta a un estímulo externo, y de componentes tardíos (N2 y P2) que aparecen después de los 100 ms y están relacionados con etapas posteriores del procesamiento del estímulo (tomado de Gross, 1998).

Los PEs se superponen a la continua actividad cerebral eléctrica de fondo y son por lo general demasiado pequeños para ser detectados en el registro del EEG (Rugg y Coles, 1995). La obtención de los PEs a partir del registro se lleva a cabo, generalmente, por promediación. Para ello, se registra un número de segmentos cada uno de los cuales está sujeto temporalmente a repeticiones del mismo estímulo. Los valores digitalizados del EEG para cada punto en el tiempo en cada época de registro se promedian para obtener un vector único de valores representativos de la actividad promediada en cada punto temporal. Dado que la actividad del EEG que no está sujeta temporalmente al estímulo varía al azar a lo largo de las épocas, este EEG “de fondo” tenderá a promediar cero, y las ondas restantes después de la promediación representan al PE (Rugg y Coles, 1995) (Fig. 5).



**Figura 5. Obtención de PEs visuales por promediación.** El esquema muestra de manera simplificada cómo a partir de épocas del EEG (500 ms) correspondientes al tiempo en que se da el estímulo visual (E) se obtienen los componentes de un PE visual (cuando estos episodios se promedian y la actividad “de fondo” del EEG desaparece porque no está ajustada temporalmente al estímulo) (adaptado de Rugg y Coles, 1995).

Además de los PEs, se pueden registrar cambios en la actividad eléctrica cerebral que están relacionados con eventos. Los potenciales relacionados con eventos (PREs) generalmente se obtienen utilizando paradigmas que involucran tareas específicas y permiten estudiar los mecanismos relacionados con el procesamiento de la información durante la ejecución de la misma. Tanto los PEs como los PREs nos permiten estudiar el procesamiento de información y sus mecanismos neurales: el grado de compromiso de los procesos involucrados (dado por cambios en la amplitud), velocidad de procesamiento (dado por la latencia) y si está mediado por la misma función o no (dado por la topografía). Todas estas características, además de que constituyen técnicas no invasivas, hacen de los PEs y de los PREs una herramienta ideal para estudiar procesos neurales en poblaciones humanas que no pueden comunicar o seguir instrucciones, como es el caso de los recién nacidos y lactantes.



### 1.5.1 Potenciales Evocados Visuales (PEVs)

Cuando la respuesta eléctrica cerebral del PE es originada por un estímulo visual, se denomina PE visual (PEV). Los PEVs se utilizan sobretodo en la clínica por su capacidad para detectar el funcionamiento visual anormal, para revelar la presencia de disfunciones clínicas en el sistema cuando hay sospecha de daño desmielinizante, para ayudar a definir la distribución anatómica de una lesión o daño y para monitorear cambios a lo largo del tiempo en un paciente (Chiappa, 1997). Los PEVs no sólo reflejan procesos patológicos sino también maduración del sistema visual: De manera general, los cambios en los PEVs relacionados con la edad se observan como una reducción en la latencia, un incremento en la amplitud y en el desarrollo de la forma de la onda. Esta maduración electrofisiológica continúa hasta la adultez (Brecelj, 2003).

Los PEVs en la clínica se obtienen mediante la estimulación en cada ojo o binocularmente por: 1) un estímulo luminoso generado con una lámpara estroboscópica (destellos luminosos o “flashes”) con intensidad alrededor de 155 candelas/m<sup>2</sup> y duración de 100 ms, 2) un estímulo luminoso producido por goggles que emiten diodos (LEDs) o, 3) un estímulo en patrón en el que se utiliza un tablero de cuadrados, círculos o líneas que se van invirtiendo, utilizando un monitor con un osciloscopio donde los estímulos se presentan con un contraste del 95% (Poblano, 2003). A esta última forma de estimulación se le conoce como patrón reverso.

#### PEVs en adultos

Los PEVs en adultos están conformados por los siguientes componentes:

- *N75*: El componente N75 es un componente negativo cuyo pico se encuentra alrededor de 75 ms después del estímulo visual. Su topografía es occipital.
- *P1 (P100)* y *N1 (N100)*: El componente P1 es un componente positivo cuyo pico se encuentra alrededor de 100 ms después del estímulo visual. Su topografía es occipital. El P1 es el componente visual que refleja la llegada del estímulo a la corteza visual primaria (V1). El componente N1 es un componente negativo cuyo pico se encuentra entre los 100 y los 150 ms después de la aparición del estímulo (Fig. 4). Alcanza su máxima amplitud en el vértex (derivación Cz) que corresponde a la

- región central del cráneo (Kok, 1997). Estos componentes fueron explorados ampliamente por Hillyard et al., en 1973 con un paradigma de atención selectiva en la modalidad visual. En esta tarea se observó que ambos componentes, tanto el P1 como el N1, disminuyen su amplitud ante el estímulo no atendido (Hillyard et al., 1973). Estos resultados se interpretaron como reflejo de mecanismos de atención: El incremento en P1 durante la atención parece estar inducido por la supresión del procesamiento hacia estímulos no atendidos mientras que el incremento en N1 ocurre por incremento en el procesamiento hacia estímulos atendidos (Hillyard et al., 1995).

La latencia de los componentes occipitales de los PEVs presenta cierta variabilidad entre sujetos. Los componentes que se registran en derivaciones no-occipitales son menos estudiados particularmente por el hecho de que los PEVs se utilizan en la clínica para evaluar la integridad de la vía visual estudiando las diferencias en amplitud y latencia de N75 y P1 / N1.

Respecto a los PREs visuales, uno de los componentes más importantes es el P3 ó P300. Se trata de un componente positivo cuya latencia está en el rango de 300 a 900 ms (Rugg y Coles, 1995) dependiendo de la manipulación experimental y si el estímulo es visual o auditivo. El componente P3 “clásico”, denominado P3b, es de mayor amplitud en los sitios parietales / centrales del cráneo. Este componente se observa de manera muy clara en tareas denominadas “oddball” <sup>(4)</sup>, donde la amplitud de P3 es inversamente proporcional a la probabilidad de ocurrencia del estímulo (Rugg y Coles, 1995; Kok, 1997). Cuando se incluye un tercer estímulo que resulte novedoso en el paradigma, se observa un componente positivo distinto al P3b, porque tiene menor latencia y su topografía se orienta hacia las derivaciones frontales. A este componente se le denomina P3a ó P3 frontal (Rugg y Coles, 1995). Dado que la variabilidad en la latencia del componente P3 parece estar determinada por la facilidad con la que un evento o estímulo puede ser clasificado dentro de un tipo (i.e. frecuente o raro) -donde, entre más difícil sea la clasificación, mayor es la latencia- se ha propuesto que la latencia del componente P3 representa el tiempo requerido para llevar a cabo las operaciones mentales de evaluación / clasificación de estímulos (Rugg y Coles, 1995; Coull, 1998). Finalmente, una de las teorías más prominentes sobre la base cognitiva de P3 es que indica una actualización de la memoria de trabajo (Donchin, 1981; Donchin y Coles, 1988).

---

(4) Las tareas “oddball” se refieren a aquellas en donde un estímulo (estímulo estándar) se presenta de manera frecuente (ej. 80% de las veces) mientras que otro (estímulo blanco o “target”) se presenta de manera infrecuente (ej. 20% de las veces). Usualmente hay que dar una respuesta hacia el estímulo blanco pero no al estímulo estándar.

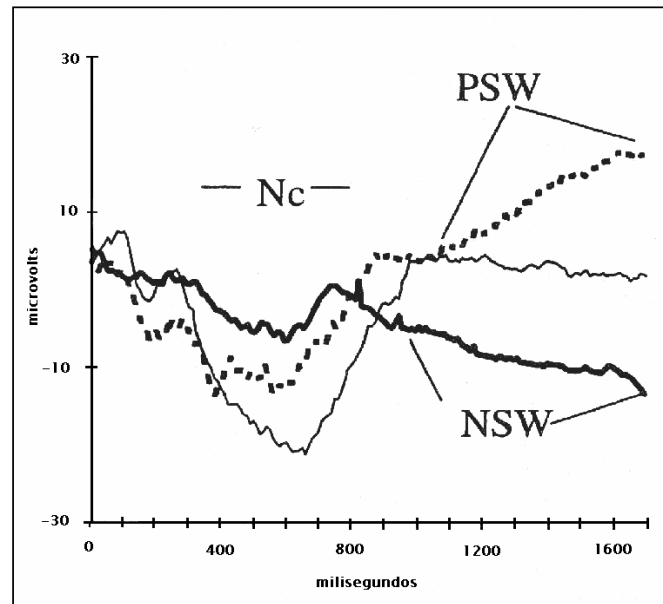
## PEVs en lactantes

La morfología de los PEVs en lactantes ha sido estudiada en las últimas tres décadas. Comparada con adultos, hay mayor variabilidad en la forma de la onda y en la amplitud. También se registran mayores latencias. Algunas diferencias pueden deberse a los procesos de desarrollo del SNC, a la presencia de factores perinatales o a problemas en la estandarización de la técnica (Pike et al., 1999).

En estudios de PEVs obtenidos con destellos luminosos se ha encontrado que en los bebés la respuesta induce un complejo N2-P2-N3. Este complejo madura de manera predecible de modo que generalmente se observa un decremento de latencia de N2 conforme avanza la edad post-concepcional. Estos tres componentes se presentan invariablemente en bebés a término. Además de este complejo, se induce el componente P1 alrededor de las 32 semanas de edad post-concepcional (EPC). Este componente es comparable al P1 de adultos. En otros estudios aparece hasta las 35 semanas ya de manera consistente y es quizá el componente menos variable de la onda en diferentes estados de sueño. Los componentes más tempranos al P1 son menos frecuentemente reportados porque parecen ser muy variables en bebés (rev. en Pike et al., 1999). En resumen, las características más consistentes para considerar un patrón de PEVs como normal son la presencia de P1 y la latencia de N2. Ambos se relacionan con la EPC. La aparición de P1 a medida que el bebé madura se ha documentado universalmente y podría aparecer retrasada en bebés con daño neurológico quizá debido a deficiencias en la conducción nerviosa. La latencia de N2 permanece controversial por su variabilidad (rev. en Pike et al., 1999).

Los PREs visuales en lactantes (Fig. 6) se han registrado particularmente para el estudio de la memoria de reconocimiento visual tanto de objetos como de caras (de Haan y Nelson, 1999). Se ha descrito que ante estímulos infrecuentes o novedosos se induce un componente similar a P3b además de un componente negativo tardío (alrededor de los 410 ms) y de larga amplitud denominado Nc (Courchesne et al., 1981). Algunas veces se induce también un componente positivo tardío (alrededor de los 900 ms) que presenta gran amplitud y se denomina Pc. Tanto la Nc como la Pc se inducen también ante estímulos frecuentes. Estos componentes son característicos también en niños pero no en adultos, en donde los estímulos novedosos o infrecuentes inducen un incremento en la amplitud del componente P3b (Ridderinkhof y van der Stelt, 2000).

Otros componentes de PREs visuales que se han documentado en tareas de reconocimiento visual en lactantes son el PSW (por sus siglas en inglés “Positive Slow Wave”) y el NSW (por sus siglas en inglés “Negative Slow Wave”) (Nelson y Monk, 2001) (Fig. 6).



**Figura 6. Componentes característicos de los PREs visuales en tareas de reconocimiento visual.** Los componentes más importantes en lactantes son Nc, PSW y NSW (tomado de Nelson y Monk, 2001).

## 2. ANTECEDENTES

*The brain is the man; its health is essential for normal living; its disorders are surely the most profound of human miseries; and its destruction annihilates a person humanly, however intact his body.*

**H. Chandler Elliott**

A pesar de que se ha reportado que los recién nacidos con riesgo pre y perinatal tienen mayor incidencia para desarrollar deficiencias cognitivas comparados con recién nacidos sanos a término (Harvey et al., 1982; Leonard, 1988; Saigal et al., 1991; Hack et al., 1994), las secuelas producidas de manera específica por la LPV han sido poco estudiadas (rev. Gardner, 2005). Incluyen deficiencias en la atención y menor habilidad cognoscitiva medida con la escala McCarthy (Fawer y Calame, 1991), alteraciones en el lenguaje, particularmente en la producción verbal (Feldman et al., 1992), discrepancias entre las escalas verbal, de ejecución y motora (Fazzi et al., 1994), reducida responsividad a estímulos y pobre ejecución en la escala neonatal de evaluación conductual NBAS (por sus siglas en inglés “Neonatal Behavioral Assessment Scale”) (Ohgi et al., 2005). Finalmente, Mulas et al. (2000) encontraron que el 77% de los niños con LPV presentaron problemas en el aprendizaje medido en la edad escolar con las baterías psicológicas WPPSI y WISC-R.

Una forma de aproximarnos al estudio de las deficiencias cognitivas que pueden padecer los lactantes con LPV -y hacerlo en edades muy tempranas- es a través del estudio de procesos de aprendizaje simple como la habituación. Como ya se ha mencionado, el paradigma que se utiliza es el de habituación visual, cuyas medidas conductuales obtenidas en los primeros 6 meses de vida son predictivas de la función mental evaluada en la niñez (Bornstein y Benasich, 1986; Tamis-LeMond y Bornstein, 1989; McCall y Carriger, 1993). A pesar de que este paradigma puede ser utilizado en lactantes con riesgo pre y perinatal y/o daño cerebral como LPV, su aplicación en lactantes de 1-3 meses de edad resulta poco probable por los requerimientos de la tarea que difícilmente pueden ser cubiertos por estos bebés. Aunado a ello, las medidas conductuales de habituación no permiten el estudio de los correlatos neurales de este proceso.

Dado el interés particular en la evaluación de procesos de aprendizaje simple lo más tempranamente posible en el desarrollo, la herramienta más adecuada para el estudio de la habituación visual en los primeros 3 meses de vida es la habituación de PEVs. Los PEVs tienen varias ventajas para el estudio

de lactantes pequeños porque pueden arrojar información que las medidas conductuales no pueden, tal como la distribución temporal y espacial de los eventos cerebrales involucradas en el proceso de habituación y pueden ser obtenidos en condiciones de sueño (deBoer et al., 2007).

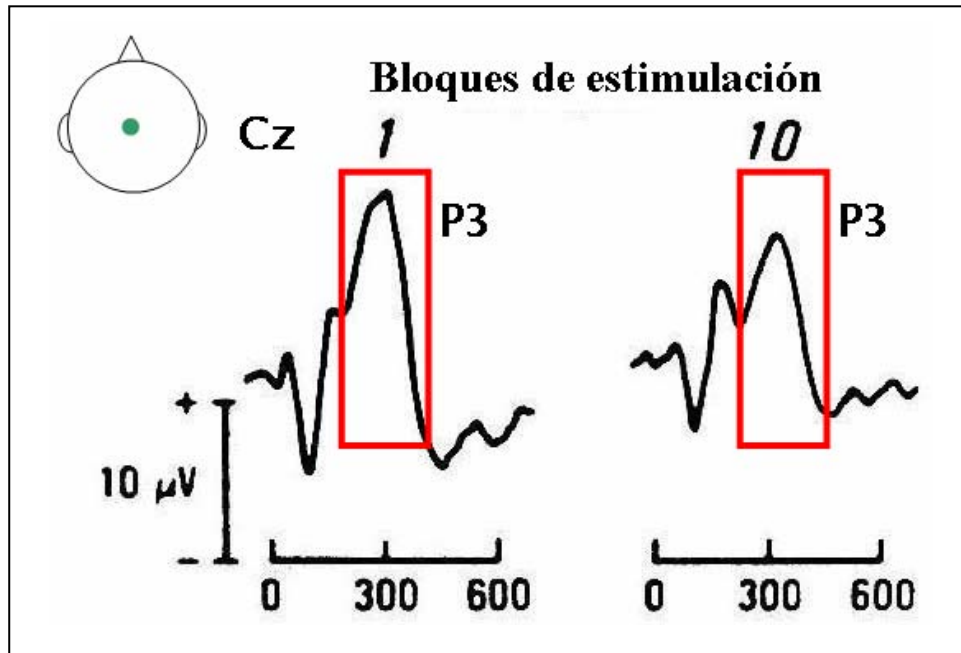
La habituación de PREs ha sido demostrada en adultos (Pagni et al., 1964; Laurian y Gaillard, 1976; Megela y Teyler, 1979; Wastell y Kleinman, 1980a 1980b; Woestenburg et al., 1981; Verbaten et al., 1986; Kenemans et al., 1988; Lammers y Badia, 1989; Lew y Polich, 1993; Geisler y Polich, 1994; Romero y Polich, 1996; Ravden y Polich, 1998; Lin y Polich, 1999; Pan et al., 2000; Bruin et al., 2000). Algunos componentes de los PREs muestran una disminución en la amplitud, pero no en la latencia, cuando un estímulo es presentado de manera repetitiva. Los resultados más consistentes en la habituación de PREs visuales se observa en el componente P3 (Fig. 7), mientras que otros componentes no se habitúan o tardan más en mostrar los efectos de la habituación (Woestenburg et al., 1981; Verbaten et al., 1986; Romero y Polich, 1996; Ravden y Polich, 1998).

Polich ha descrito las propiedades de la habituación del componente P3: 1) P3 expresa habituación ante un paradigma “oddball” visual, con intervalos interbloque de 10 min y con un número suficiente de bloques de estimulación (10 bloques) (Geisler y Polich, 1994; Romero y Polich, 1996; Ravden y Polich, 1999); 2) P3 expresa habituación ante tareas simples de un solo estímulo y lo hace tanto en condiciones activas (respondiendo al estímulo) como pasivas (sin dar respuesta al estímulo) (Polich, 1997); 3) La habituación de P3 es sensible a la cantidad de recursos de atención dispuestos al procesamiento del estímulo: entre menos recursos, mayor habituación (Lew y Polich, 1993).

Más aún, la habituación de PREs (en la modalidad auditiva) ha sido documentada en adultos durante el sueño, en donde algunos componentes tardíos muestran este efecto (Caekebeke et al., 1990; Van Sweden et al., 1994; Plihal et al., 1996). Particularmente se ha documentado la habituación de PREs auditivos durante la etapa 2 de sueño NREM (Van Sweden et al., 1994; Plihal et al., 1996).

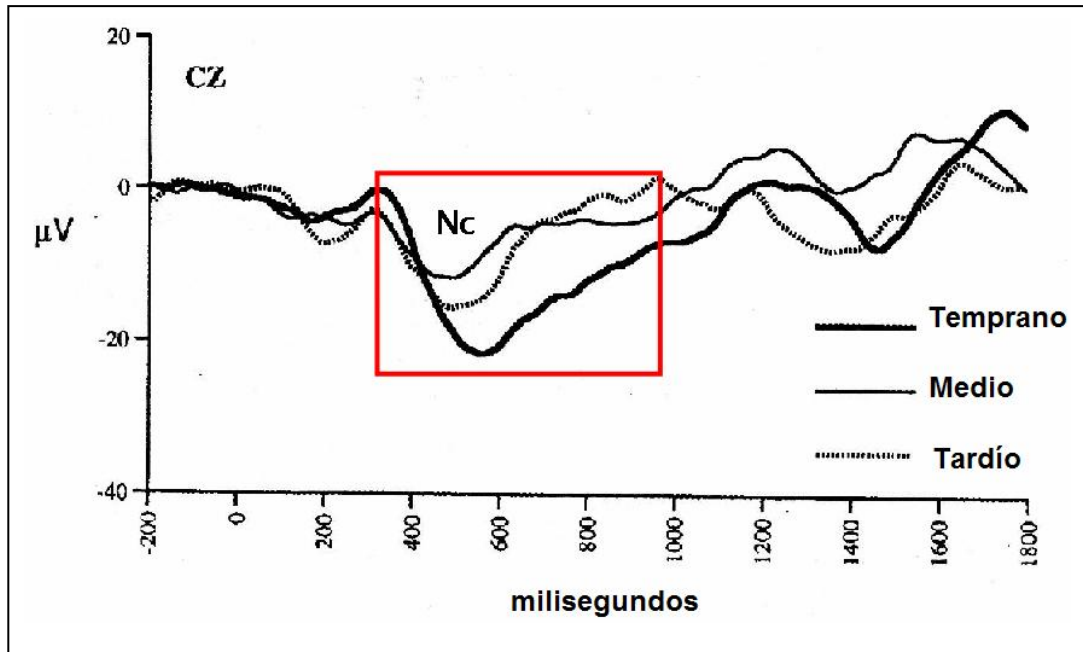
Desde nuestro conocimiento, en lactantes existen muy pocos estudios que reportan la habituación de componentes de PREs visuales (Nikkel y Karrer, 1994; Karrer et al., 1995; Karrer et al., 1998). De interés particular es el estudio de Karrer et al. (1998) que han reportado la habituación de PREs visuales en lactantes normales y lactantes con Síndrome de Down (SD) de 6 meses de edad durante la vigilia. Los autores encontraron que en los bebés sanos los efectos de habituación se observan en

el componente Nc para los bloques de estimulación medio y tardío (Fig. 8). Sin embargo, en los lactantes con SD los efectos de habituación del componente Nc tardan más tiempo (i.e. mayor número de estímulos) para observarse y no llegan a estar presentes en la derivación Fz. Los autores sugieren que no hay diferencias en los procesos de atención entre grupos y que la diferencia se debe a alteraciones tempranas en los procesos inhibitorios cerebrales en niños con SD.



**Figura 7. Habitación del componente P3 en adultos.** La figura muestra los bloques 1 y 10 de estimulación visual y se observa la disminución en la amplitud del componente P3 en el bloque 10 comparado con la amplitud de P3 en el bloque 1 en el electrodo central (Cz) (tomado de Ravden y Polich, 1998).

Finalmente, los PEVs inducidos con destellos luminosos han sido registrados en lactantes sanos y prematuros durante el sueño (Apkarian et al., 1991; Shepherd et al., 1999; Pike et al., 1999; Benavente et al., 2005). Sin embargo, los componentes tardíos de los PEVs distintos a los registrados en derivaciones occipitales no son reportados. Más aún, dado que los lactantes pasan aproximadamente el 80% de su tiempo durmiendo, es importante conocer las características del procesamiento sensorial durante este estado fisiológico, en el cerebro en desarrollo. Desde nuestro conocimiento, la habituación de PEVs durante el sueño no ha sido documentada en lactantes ni en adultos.



**Figura 8. Disminución en la amplitud del componente Nc ante la repetición del estímulo en un grupo de lactantes sanos de 6 meses de edad.** Bloques de aproximadamente 50 estímulos clasificados como temprano (línea gruesa), medio (línea delgada) y tardío (línea punteada). La disminución en la amplitud de Nc en los bloques medio y tardío comparado con el bloque temprano es significativa (tomado de Karrer et al., 1998).



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*To solve the problems of today, we must focus on tomorrow.*

**Erik Nupponen**

En la ciudad de Querétaro nacen 90 niños al día y aproximadamente 10% tiene antecedentes de riesgo que pudieran originar daño cerebral (INEGI, 2003). Los lactantes con daño cerebral, como LPV, tienen mayores probabilidades de desarrollar deficiencias en el aprendizaje. Desgraciadamente el diagnóstico se realiza en edades escolares cuando ha pasado ya mucho tiempo y se ha perdido la oportunidad de aplicar terapias dirigidas, aprovechando el periodo de máxima plasticidad cerebral en el primer año de vida. Es necesario desarrollar herramientas de diagnóstico temprano que puedan aplicarse desde los primeros meses de vida porque si el daño cerebral se identifica en forma temprana y se inicia de inmediato el tratamiento habilitatorio se pueden evitar o disminuir las secuelas que deja este daño (Katona, 1988; Katona, 1989; Porrás-Kattz y Harmony, 2007).

El estudio de la habituación desde los primeros meses de vida brinda la oportunidad de aproximarse al desarrollo de procesos de aprendizaje en lactantes sanos y también en lactantes con daño cerebral. En lactantes sanos, los pocos estudios que reportan habituación de PREs visuales indican que este proceso está presente a los 6 meses de edad (Nikkel y Karrer, 1994; Karrer y Monti, 1995; Karrer et al., 1998). Sin embargo, no se sabe si ocurre en lactantes de edades más tempranas (i.e. 1-3 meses de edad). El estudio de la habituación de PEVs desde el primer mes de vida permitirá un mejor entendimiento del desarrollo de este proceso y de los mecanismos neurales involucrados.

Finalmente, si la habituación de PEVs está presente desde el primer mes de vida y si se observan diferencias en la habituación de los PEVs entre lactantes sanos y lactantes con daño cerebral (i.e. LPV), ello nos permitirá proponer este procedimiento como una herramienta de diagnóstico temprano para el aprendizaje simple en lactantes con daño cerebral. Eventualmente, el desarrollo de terapias dirigidas hacia estas deficiencias permitiría atenuar el desarrollo de trastornos posteriores.

## 4. OBJETIVOS

*Si no sabes a donde vas, acabarás en otra parte.*

**L. Peter**

El presente trabajo está enfocado en el estudio del desarrollo de procesos de aprendizaje simple en lactantes sanos y en lactantes con daño cerebral (i.e. LPV) tanto prematuros como a término, estudiando la habituación de PEVs. Utilizando un paradigma de estimulación con luz estroboscópica (i.e. destellos luminosos) para producir habituación, el paradigma permitirá determinar si las redes neurales visuales reducen su respuesta ante la repetición del estímulo en estos lactantes.

### 4.1 Objetivo general

Se ha planteado como objetivo general:

*Determinar si existen diferencias en la habituación de PEVs entre lactantes sanos, lactantes prematuros con LPV y lactantes a término con LPV de 1-3 meses de edad.*

El estudio de las diferencias entre lactantes sanos y lactantes con LPV permitirá identificar si la habituación de PEVs puede ser desarrollada como método de diagnóstico temprano de procesos de aprendizaje simple en lactantes con daño cerebral.

### 4.2 Objetivos específicos

Para aproximarse al objetivo general se han planteado los siguientes objetivos específicos:

*1) Corroborar la existencia de habituación de PEVs en adultos en vigilia.*

Con el propósito de establecer si el paradigma de estimulación con luz estroboscópica produce habituación de PEVs en una población en donde este proceso ha sido ampliamente documentado (ver sección 2, pg 22).

2) *Determinar si la habituación de PEVs está presente en adultos durante el sueño.*

A pesar de que la habituación de PEVs visuales en adultos ha sido documentada, desde nuestro conocimiento no existen estudios que reporten la presencia de este proceso en condiciones de sueño. Dado que los lactantes pasan el 80% de su tiempo en sueño, es de interés estudiarlos bajo esta condición. Para ello, es necesario establecer primero si la habituación de PEVs puede observarse en adultos pero en condiciones de sueño.

3) *Determinar si la habituación de PEVs está presente en lactantes de 1-3 meses de edad en condiciones de sueño.*

Los pocos estudios de habituación de PREs visuales en lactantes (ver sección 2) reportan la presencia de este proceso en lactantes de 6 meses de edad y en condiciones de vigilia. En la búsqueda de métodos de diagnóstico temprano, es de interés estudiar lactantes en edades más tempranas (1-3 meses de edad) para lo cual es necesario establecer si la habituación de PEVs puede observarse desde el primer mes de vida y en condiciones de sueño.

4) *Comparar la habituación de PEVs entre lactantes sanos, lactantes prematuros con LPV y lactantes a término con LPV de 1-3 meses de edad en condiciones de sueño.*

Para poder determinar si existen diferencias en el proceso de habituación de PEVs entre lactantes sanos y lactantes con daño cerebral. Dado que la LPV afecta de manera particular a los lactantes prematuros (ver sección 1.2) esta población se estudiará como un grupo separado de los lactantes nacidos a término para conocer las implicaciones de la prematurez en el desarrollo de los procesos de habituación.

## 5. HIPÓTESIS

*A fact is a simple statement that everyone believes. It is innocent, unless found guilty. A hypothesis is a novel suggestion that no one wants to believe. It is guilty, until found effective.*

**Edward Teller**

De acuerdo a los antecedentes y objetivos planteados, las hipótesis son:

1. La habituación de PEVs a flash está presente en adultos jóvenes en condiciones de vigilia con ojos cerrados.
2. La habituación de PEVs a flash puede observarse en adultos jóvenes en condiciones de sueño.
3. La habituación de PEVs a flash está presente en lactantes sanos en los tres primeros meses de vida en condiciones de sueño.
4. Los lactantes con LPV -tanto a término como prematuros- presentan deficiencias en el desarrollo de procesos de habituación que se reflejarán en: 1) ausencia de habituación de PEVs a flash durante el sueño o, 2) una menor disminución de la amplitud de los PEVs a flash ante la repetición del estímulo (i.e. menor grado de habituación) durante el sueño.

## 6. MÉTODOS GENERALES

*By three methods we may learn wisdom: First, by reflection, which is noblest; second, by imitation, which is easiest; and third by experience, which is the bitterest.*

**Confucio**

### 6.1 Sujetos

El presente estudio se realizó bajo las normas establecidas por la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica en Humanos. Todos los sujetos adultos que participaron fueron informados sobre los objetivos y procedimientos de la investigación y otorgaron su consentimiento voluntario para la participación en este estudio. En cuanto a los lactantes, todos los padres fueron también informados respecto a las características del estudio y otorgaron su consentimiento voluntario de manera oral y por escrito (anexo 1) para que sus bebés formaran parte del presente trabajo.

### 6.2 Procedimiento

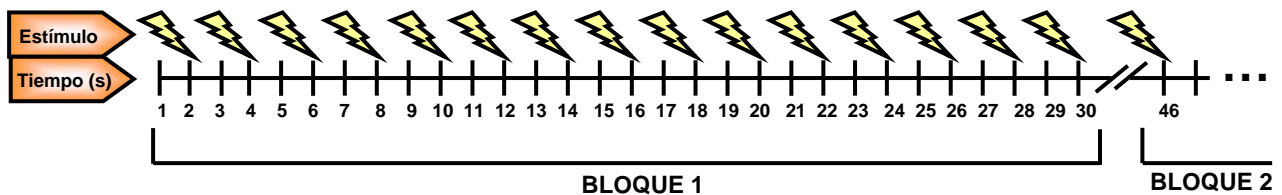
#### 6.2.1 Registros

Los registros se obtuvieron utilizando gorras ElectroCap<sup>TM</sup> (International Inc.) de distintos tamaños de acuerdo al tamaño de la cabeza de cada lactante y adulto, con los 19 electrodos que corresponden al sistema internacional 10/20 (Fp1/Fp2, F3/F4, F7/F8, T3/T4, C3/C4, T5/T6, P3/P4, O1/O2, Fpz/Fz/Cz/Pz). Los electrodos de referencia fueron colocados en los lóbulos de las orejas. Los registros se obtuvieron con un sistema Medicid<sup>TM</sup> 4 (Neuronic Inc.) con amplificadores diferenciales y un sistema de datos TrackWalker<sup>TM</sup> v5.0 (Neuronic Inc.). Las características de los amplificadores fueron: ganancia 20,000; filtros de corte: bajo 0.05 Hz, alto 100 Hz. Las impedancias estuvieron por debajo de 5 k $\Omega$ . El EEG fue registrado cada 5 ms (200 Hz) y editado fuera de línea. Además, en los lactantes se registró la actividad cardíaca, actividad muscular y movimientos oculares.

#### 6.2.2 Paradigma de estimulación

Los estímulos consistieron en destellos luminosos o flashes (155 cd / 100 ms) presentados con una lámpara estroboscópica sincronizada con el sistema de datos TrackWalker<sup>TM</sup> v5.0. El paradigma de estimulación consistió en la presentación de 25 bloques con 15 estímulos cada uno para un total de

375 estímulos presentados a lo largo de la sesión de registro. La frecuencia de presentación de los estímulos fue de 0.5 Hz. El tiempo interbloque fue de 15 s (Fig. 9). La duración aproximada del registro fue de 15 minutos.



**Figura 9. Paradigma de destellos luminosos.** La estructura del paradigma de destellos luminosos consistió en 25 bloques cada uno de los cuales presentó 15 estímulos con una frecuencia de 0.5 Hz. El tiempo interbloque fue de 15 seg.

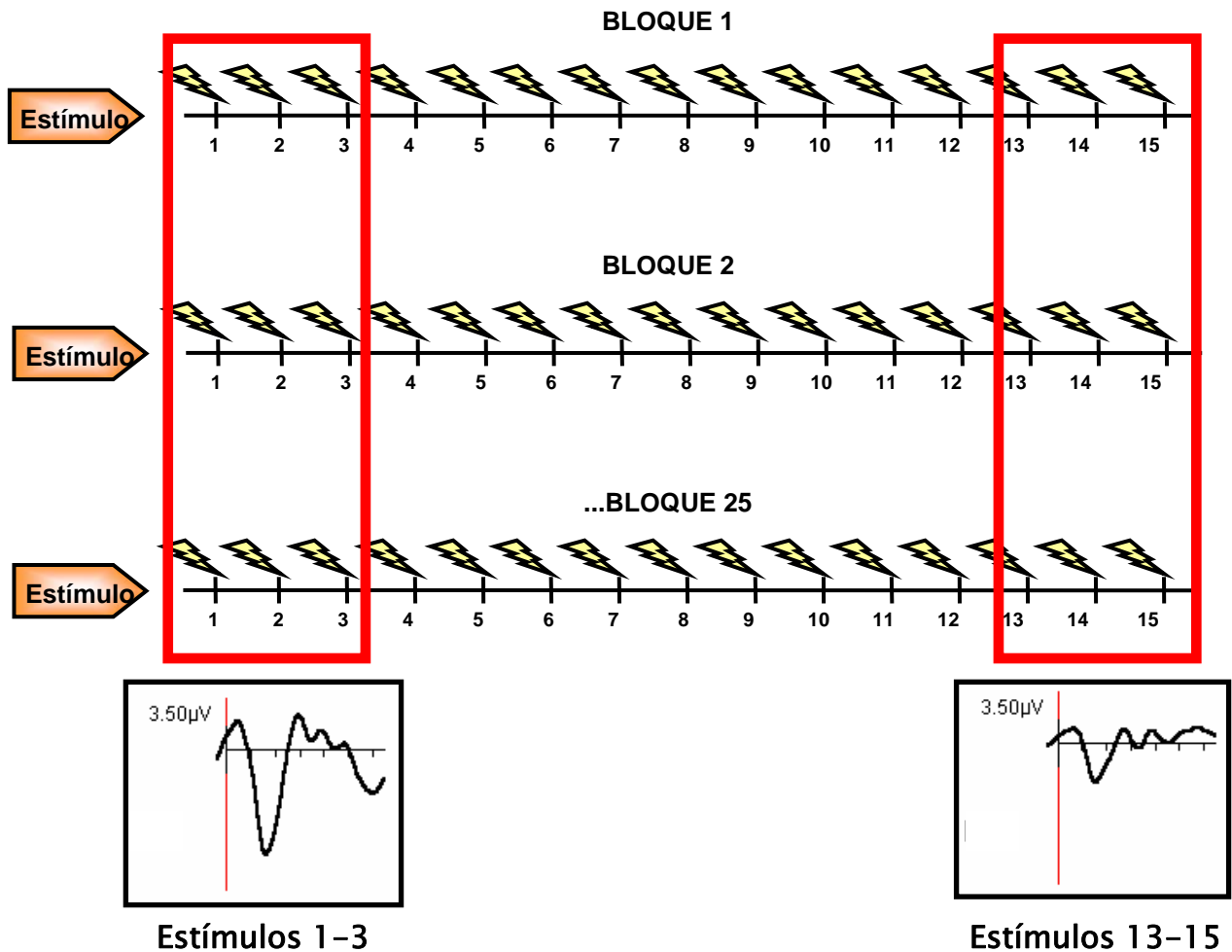
## 6.3 Análisis de datos

### 6.3.1 Obtención de PEVs

Los registros de EEG obtenidos durante la estimulación con el paradigma de luz estroboscópica fueron editados fuera de línea por inspección visual con el sistema EPWorkstation<sup>TM</sup> v1.4 (Neuronic Inc.). Segmentos de 1000 ms con un tiempo pre-estímulo de 100 ms fueron visualmente editados y analizados. Se aplicó a todos los segmentos la corrección de la línea de base en relación al tiempo pre-estímulo. Los segmentos del EEG con artefactos (por ej. parpadeos, movimientos musculares) los segmentos con valores de amplitud mayores a 100  $\mu$ V así como los husos de sueño y los complejos K fueron eliminados durante la edición. Para obtener los PEVs, se aplicó un análisis de promediación. Dicho análisis fue aplicado de tres maneras diferentes:

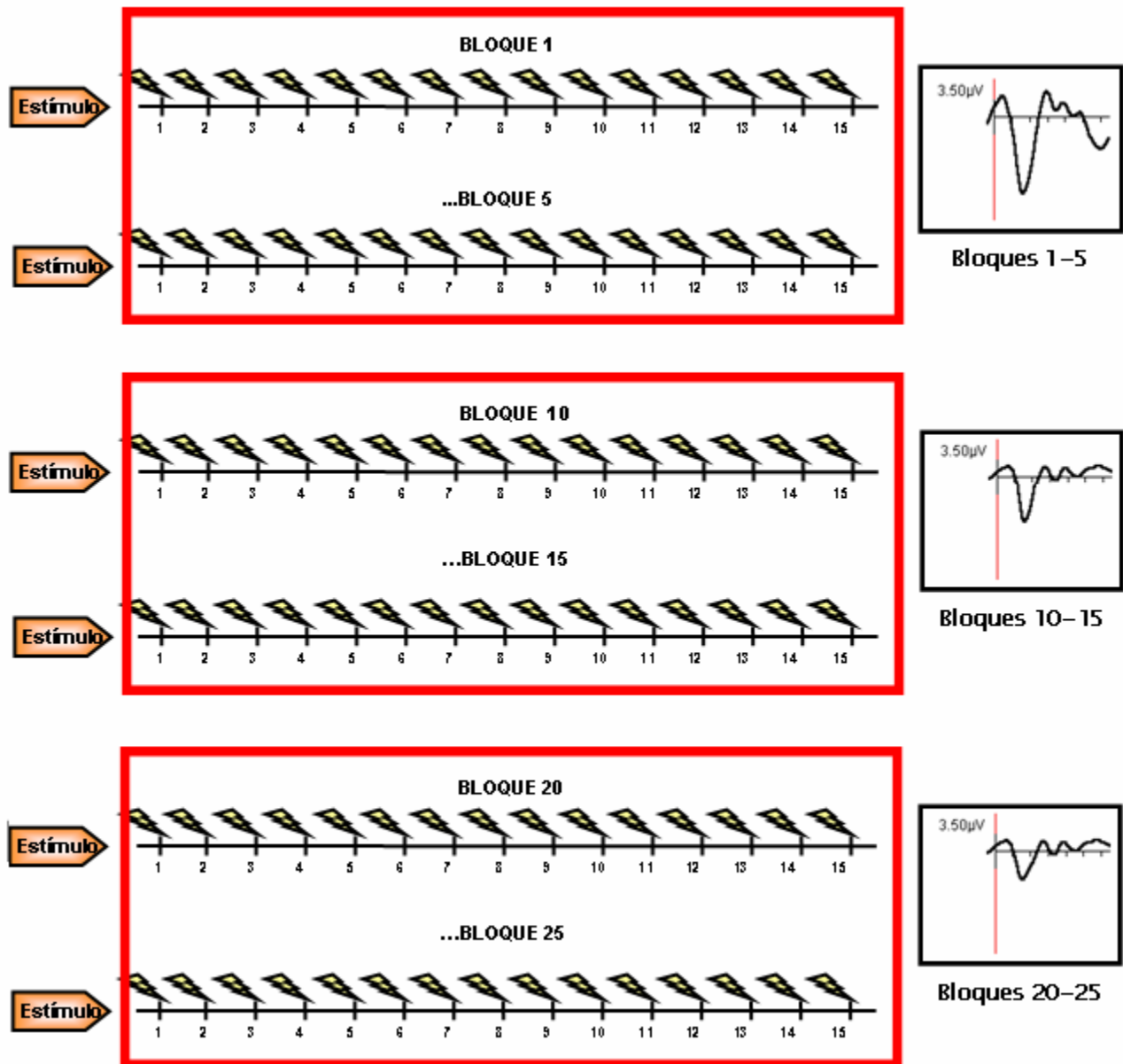
*1) Análisis de PEVs:* Para obtener el patrón de PEVs inducido por la estimulación estroboscópica y posteriormente analizar diferencias entre grupos y/o condiciones, todas las respuestas fueron promediadas, primero para cada sujeto y posteriormente para cada grupo (i.e. adultos en vigilia, adultos en sueño, lactantes sanos, lactantes prematuros con LPV y lactantes a término con LPV).

2) *Análisis intrabloque*: Para estudiar la habituación de PEVs dentro de los bloques de estimulación, las respuestas para los estímulos 1,2 y 3 de cada bloque fueron promediadas para obtener el gran promedio del grupo de estímulos 1-3 de cada sujeto y posteriormente, de cada grupo. El mismo análisis se aplicó para obtener el gran promedio del grupo de estímulos 13-15 (Fig. 10).



**Figura 10. Análisis intrabloque de la habituación de PEVs.** Para cada sujeto se promediaron las respuestas a los estímulos 1-3 y 13-15 de cada bloque. Posteriormente se obtuvo un gran promedio para cada grupo de sujetos en busca de los efectos de la habituación de PEVs dentro de los bloques de estimulación.

3) *Análisis interbloque*: Para estudiar la habituación de PEVs a lo largo de la sesión de registro, todas las respuestas de los primeros 5 bloques (bloques 1-5) fueron promediadas por sujeto y por grupo. El mismo análisis se aplicó a los bloques medios (bloques 10-15) y a los últimos 5 bloques de estimulación (bloques 21-25) (Fig. 11).



**Figura 11. Análisis interbloque de la habituación de PEVs.** Para cada sujeto se promediaron las respuestas de los bloques 1-5, 10-15 y 20-25. Posteriormente se obtuvo un gran promedio para cada grupo de sujetos en busca de los efectos de la habituación de PEVs a lo largo de la sesión de registro.



### 6.3.2 Análisis estadístico

Los valores de latencia y amplitud en el pico de cada componente de los PEVs fue calculado por las herramientas estadísticas del programa EP Workstation<sup>TM</sup>: Primero, los componentes de los PEVs fueron determinados por una prueba estadística de detección de señal (Carbonell et al., 2004) que utiliza el estadístico Hotelling's  $T^2$ . Después, los valores de latencia y amplitud en el pico de cada componente fueron calculados para cada sujeto. La media de los valores de latencia y amplitud en cada grupo de sujetos fueron calculados con el programa STATISTICA<sup>TM</sup> v5.0 (StatSoft Inc.) y las diferencias significativas fueron evaluadas con pruebas de Análisis de Varianza (ANOVA) de acuerdo al tipo de análisis (análisis de PEVs, análisis intrabloque, análisis interbloque). Como prueba *post-hoc* se utilizó el test de Neuman-Keuls.

Además de las pruebas de ANOVA, las diferencias en la amplitud de los componentes de los PEVs en los tres tipos de análisis fueron también analizadas con una prueba multifactorial de permutaciones (Galán et al., 1997) que es parte de las herramientas estadísticas del programa EP Workstation<sup>TM</sup>. Esta prueba se aplica sobre la media del valor de la amplitud en cada punto temporal de los datos de todos los sujetos registrados y permite, por lo tanto, la comparación entre grupos de sujetos, grupos de estímulos y bloques de estimulación. Además, proporciona mapas estadísticos de la probabilidad de la diferencia de amplitud de los PEVs entre grupos comparados. Dado que los resultados obtenidos con la prueba de permutaciones fueron iguales a los obtenidos con las pruebas de ANOVA, únicamente se reportarán los resultados de las pruebas de ANOVA, sin embargo, se mostrarán algunos mapas de diferencias de amplitud obtenidos con la prueba de permutaciones.

## **7. HABITUACIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES EN ADULTOS**

## 7.1 Introducción

*The human brain is a most unusual instrument of elegant and as yet unknown capacity.*

**Stuart Seaton**

Como ya se ha mencionado, la habituación de PREs visuales ha sido demostrada en adultos en vigilia (Pagni et al., 1964; Laurian y Gaillard, 1976; Megela y Teyler, 1979; Wastell y Kleinman, 1980a 1980b; Woestenburg et al., 1981; Verbaten et al., 1986; Kenemans et al., 1988; Geisler y Polich, 1994; Romero y Polich, 1996; Ravden y Polich, 1998; Bruin et al., 2000). Respecto al estudio de la habituación durante el sueño, en la modalidad auditiva se ha documentado en ratas (Johnen, 1987; Johnen y Schnitzler, 1989; Coenen, 1998) mientras que estudios en humanos han demostrado que algunos componentes tardíos de los PREs auditivos se habitúan durante la etapa 2 de sueño NREM (Caekebeke et al., 1990; van Sweden et al., 1994; Plihal et al., 1996). Sin embargo, desde nuestro conocimiento, el estudio de la habituación de PEVs en adultos durante el sueño no ha sido documentado. Dada la presencia de los efectos de la habituación en una amplia gama de respuestas, incluyendo PREs auditivos durante la etapa 2, consideramos que la habituación puede también observarse cuando un estímulo visual se presenta de manera repetida en esta etapa del sueño.

## 7.2 Métodos Específicos

### 7.2.1 Sujetos

Los sujetos fueron 15 voluntarios (9 mujeres y 6 hombres; edad promedio: 24.2 años), estudiantes de licenciatura o postgrado, diestros y sin antecedentes de problemas neurológicos. Todos ellos fueron registrados bajo dos condiciones: (1) Vigilia con ojos cerrados y (2) Etapa 2 de sueño NREM (ver sección 7.2.2) en dos sesiones de registro independientes.

### 7.2.2 Procedimiento

Los registros en adultos se efectuaron entre las 4:00 pm y 6:00 pm en una cámara sonoamortiguada y oscura, con temperatura entre 20-22 °C. La lámpara estroboscópica estuvo colocada a 100 cm de los ojos del sujeto. Los adultos registrados en vigilia estuvieron sentados y con los ojos cerrados. Los adultos registrados en sueño se acomodaron en una cama y fueron registrados después de la etapa de

somnolencia -determinada electrofisiológicamente por la atenuación del ritmo alfa- durante la etapa 2 de sueño NREM caracterizada por un patrón electroencefalográfico de relativamente bajo voltaje y la presencia de algunos husos de sueño y complejos K, de acuerdo al manual Rechtschaffen y Kales (R & K) (1968) para la evaluación de las etapas del sueño.

### 7.2.3 Análisis estadístico

1) *Análisis de PEVs*: Para evaluar las diferencias entre condiciones (i.e. vigilia y etapa 2) se promediaron todas las respuestas (aproximadamente 330-360 por sujeto; media=340.12). Las diferencias significativas fueron evaluadas con una prueba *t* para muestras dependientes ( $\alpha=0.05$ ) para cada componente de los PEVs inducido en las dos condiciones (N75, P1, N120 y P2).

2) *Análisis intrabloque*: Para comparar entre grupos de estímulos 1-3 vs. 13-15 y entre condiciones, se promediaron aproximadamente 50-65 respuestas (media=56.27) por sujeto para cada grupo de estímulos. Las diferencias significativas para los componentes N75, P1, N120 y P2 fueron calculadas con una prueba de ANOVAmr<sup>(5)</sup> de dos factores entre condiciones (2) y dentro de los grupos de estímulos (2) ( $\alpha=0.05$ ). Las diferencias en latencia y amplitud para la onda P3, que sólo se observó en la condición de vigilia con ojos cerrados, fueron evaluadas con una ANOVAmr de un factor (grupos de estímulos).

3) *Análisis interbloque*: Para la comparación entre los bloques de estimulación 1-5, 10-15 y 20-25 se promediaron aproximadamente 50-65 respuestas (media=55.18) por sujeto. Las diferencias significativas en latencia y amplitud fueron calculadas con una prueba de ANOVAmr de dos factores entre condiciones (2) y dentro de los bloques de estimulación (3) ( $\alpha=0.05$ ). Las diferencias para la onda P3 en el grupo de adultos despiertos fueron evaluadas con una prueba de ANOVAmr de un factor (bloques de estimulación) ( $\alpha=0.05$ ).

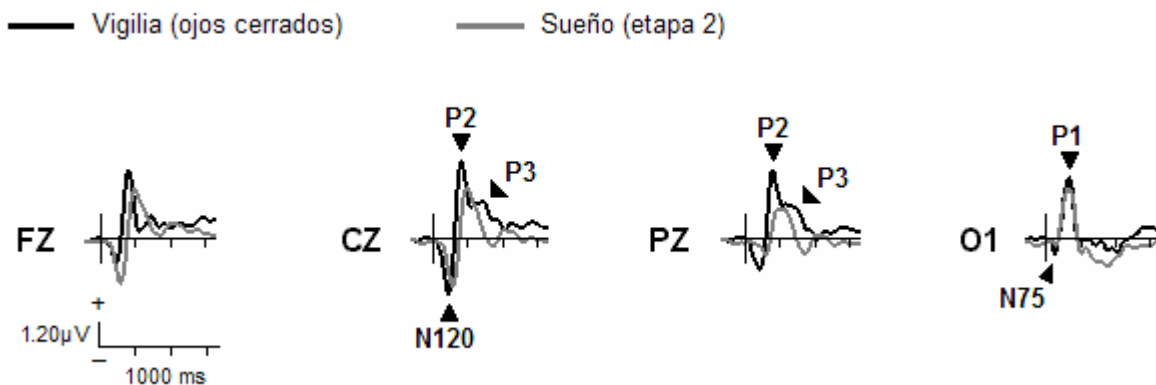
---

(5) ANOVAmr se utilizó como abreviación para la prueba de ANOVA con medidas repetidas.

## 7.3 Resultados

### 7.3.1 Análisis de PEVs

Los grandes promedios de los PEVs obtenidos tras la promediación de todas las respuestas inducidas por estimulación fótica en adultos en vigilia (ojos cerrados) y en etapa 2 de sueño se muestran en la Figura 12. Los valores de las medias para la amplitud y latencia de los picos de los componentes de los PEVs se muestran en la Tabla 1. En ambas condiciones, se observaron dos componentes occipitales: Una onda negativa con latencia aproximada de 75 ms (N75) y una onda positiva con latencia aproximada de 180 ms (P1). La amplitud y latencia tanto del componente N75 como del P1 no fueron diferentes entre vigilia y etapa 2 ( $p > 0.05$ ). Otro componente inducido en ambas condiciones de registro fue una onda negativa central con latencia aproximada de 120 ms (N120). La amplitud de N120 no fue diferente entre condiciones ( $p > 0.05$ ) pero su latencia incrementó de manera significativa en la etapa 2 de sueño respecto a la vigilia ( $t = -3.918$ ,  $p = 0.001$ ). En los electrodos centrales como Cz y Pz, se observó una onda positiva con latencia aproximada de 200 ms (P2) en ambas condiciones. En la derivación Pz, la amplitud de P2 disminuyó significativamente en la etapa 2 de sueño comparado con la condición de vigilia ( $t = 2.627$ ,  $p = 0.020$ ) mientras que su latencia incrementó ( $t = 2.977$ ,  $p = 0.010$ ). Las diferencias en la latencia de P2 también se observaron en la derivación Cz ( $t = -3.30$ ,  $p = 0.005$ ). Finalmente, solo en el grupo de adultos en vigilia se observó una onda P3 con topografía parietal central.



**Figura 12. Patrón de PEVs en adultos.** Grandes promedios de todas las respuestas inducidas con bloques de estimulación fótica en adultos en vigilia (línea negra) y en sueño (línea gris). Los componentes de los PEVs están señalados con flechas y se muestran en las derivaciones Fz, Cz, Pz y O1.

**Tabla 1. Medias de amplitudes y latencias de los PEVs en adultos**

	Componente	Electrodo	Amplitud ( $\mu\text{V}$ )	Latencia (ms)
Vigilia (ojos cerrados)	N75	O1	-0.73 (1.16)	76.75 (40.37)
	P1	O1	2.90 (2.33)	195.55 (43.61)
	N120	Cz	-2.67 (1.51)	131.52 (20.14) <sup>b</sup>
	P2	Cz	3.65 (1.38)	240.85 (23.87) <sup>c</sup>
	P2	Pz	3.28 (1.86) <sup>a</sup>	236.71 (22.51) <sup>d</sup>
	P3	Cz	1.81 (1.29)	429.21 (50.75)
	P3	Pz	1.63 (1.79)	350.18 (60.58)
Sueño (etapa 2)	N75	O1	-0.32 (0.76)	80.37 (18.76)
	P1	O1	2.42 (2.03)	190.55 (32.83)
	N120	Cz	-2.30 (1.66)	167.68 (27.29) <sup>b</sup>
	P2	Cz	2.46 (1.86)	290.73 (32.84) <sup>c</sup>
	P2	Pz	1.42 (1.60) <sup>a</sup>	318.17 (51.28) <sup>d</sup>

*Datos presentados como la media (desviación estándar).*

*Los valores con el mismo superíndice difieren significativamente ( $p < 0.05$  por prueba t).*

### 7.3.2 Análisis intrabloque

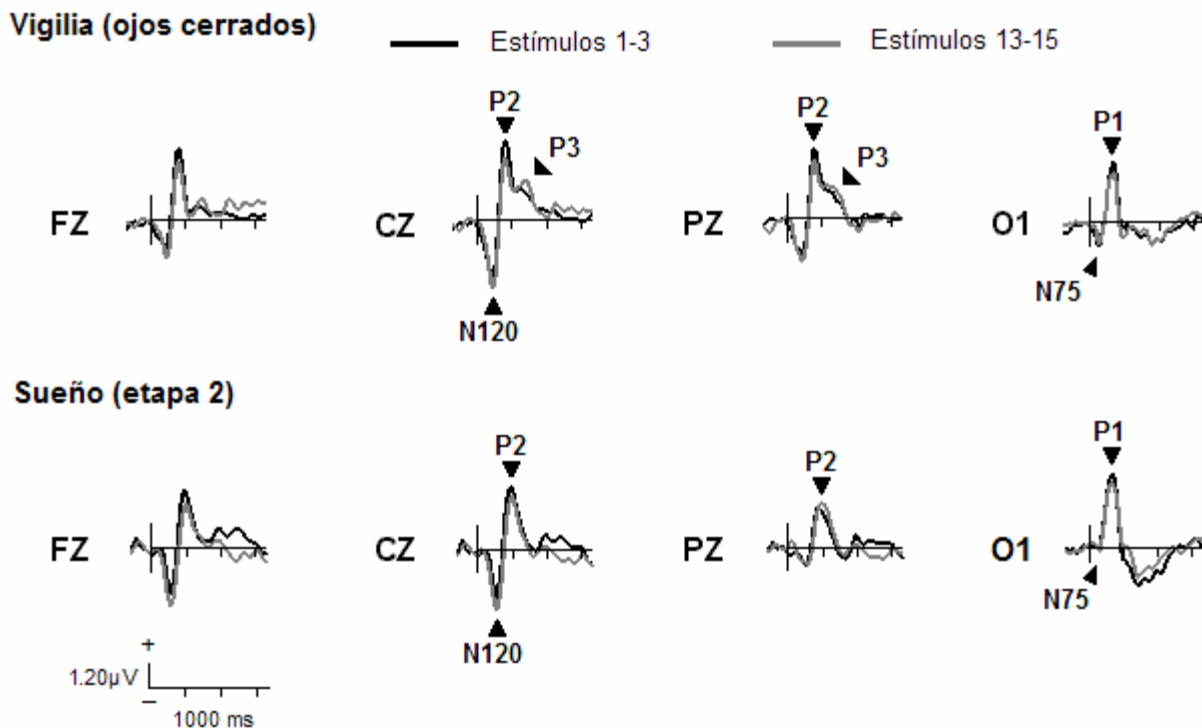
Los grandes promedios para los PEVs en los grupos de estímulos 1-3 y 13-15 en la condición de vigilia (ojos cerrados) y sueño (etapa 2) se muestran en la figura 13. Los valores de las medias de amplitud y latencia de los picos para cada componente en los grupos de estímulos 1-3 y 13-15 para las dos condiciones se muestran en la Tabla 2.

El análisis estadístico de ANOVA de dos factores mostró que no existieron diferencias significativas para la amplitud de los componentes N75, P1, N120 y P2 entre la condición de vigilia y de etapa 2 de sueño, dentro de grupos de estímulos 1-3 y 13-15 así como del efecto de interacción ( $p > 0.05$ ). Resultados no significativos fueron también observados para la latencia de los componentes N75 y P1. Sin embargo, la latencia del componente N120 mostró un efecto de condición estadísticamente significativo [ $F(1,28)=21.35$ ,  $p=0.001$ ]: los adultos durante la etapa 2 mostraron un incremento en la latencia de N120 respecto a la condición de vigilia, tanto para el

grupo de estímulos 1-3 [ $F(1,28)=20.39$ ,  $p=0.001$ ] como para el grupo de estímulos 13-15 [ $F(1,28)=13.92$ ,  $p=0.001$ ].

De manera similar, un efecto significativo de condición fue observado para la latencia del componente P2 tanto en la derivación Pz [ $F(1,28)=4.65$ ,  $p=0.043$ ] como en Cz [ $F(1,28)=4.35$ ,  $p=0.046$ ], mostrando un incremento en la latencia durante la etapa 2 de sueño comparado con la condición de vigilia para el grupo de estímulos 1-3 [ $F(1,28)=8.62$ ,  $p=0.008$ ] y para el grupo de estímulos 13-15 [ $F(1,28)=20.51$ ,  $p=0.001$ ].

Finalmente, como puede observarse en la figura 13, la onda P3 que sólo se observó durante la condición de vigilia (ojos cerrados) no mostró diferencias significativas en su amplitud y latencia entre los grupos de estímulos 1-3 y 13-15 ( $p>0.05$ ).



**Figura 13. Análisis intrabloque de PEVs en adultos.** Grandes promedios para los grupos de estímulos 1-3 (línea negra) y 13-15 (línea gris) en adultos en vigilia (panel superior) y durante la etapa 2 de sueño (panel inferior) en las derivaciones Fz, Cz, Pz y O1.

**Tabla 2. Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis intrabloque en adultos**

Componente	Electrodo	Amplitud ( $\mu\text{V}$ )			Latencia (ms)		
		E1-3	E13-15	E1-3	E13-15	E1-3	E13-15
Vigilia (ojos cerrados)	N75	O1	-0.94 (0.79)	-1.02 (1.05)	71.65 (11.52)	76.65 (12.39)	
	P1	O1	2.77 (1.25)	2.40 (1.40)	199.70 (21.26)	199.70 (24.54)	
	N120	Cz	-2.94 (1.51)	-3.28 (2.61)	131.10 (22.33) <sup>a</sup>	135.67 (24.42) <sup>b</sup>	
	P2	Cz	3.76 (1.34)	2.96 (1.54)	240.43 (32.42) <sup>c</sup>	241.28 (20.14) <sup>d</sup>	
	P2	Pz	3.26 (1.14)	2.78 (1.64)	226.71 (32.12) <sup>e</sup>	232.13 (21.54) <sup>f</sup>	
	P3	Cz	1.49 (1.74)	1.90 (2.22)	378.90 (36.12)	410.06 (34.94)	
	P3	Pz	1.25 (1.54)	1.50 (2.02)	366.04 (35.19)	365.18 (37.13)	
	Sueño (etapa 2)	N75	O1	0.10 (0.79)	-0.11 (2.44)	76.22 (22.48)	81.22 (16.22)
		P1	O1	3.68 (2.88)	3.45 (2.87)	186.40 (31.85)	182.26 (26.84)
N120		Cz	-2.30 (1.35)	-2.92 (2.29)	158.54 (17.52) <sup>a</sup>	158.54 (28.75) <sup>b</sup>	
P2		Cz	2.98 (1.65)	2.53 (2.54)	282.44 (63.14) <sup>c</sup>	291.16 (49.47) <sup>d</sup>	
P2		Pz	1.89 (1.45)	2.03 (2.58)	259.15 (64.64) <sup>e</sup>	282.44 (47.17) <sup>f</sup>	

Datos presentados como la media (desviación estándar). E1-3=Estímulos 1-3; E13-15=Estímulos 13-15. Los valores con el mismo superíndice difieren significativamente ( $p < 0.05$  por la prueba de Neuman-Keuls).



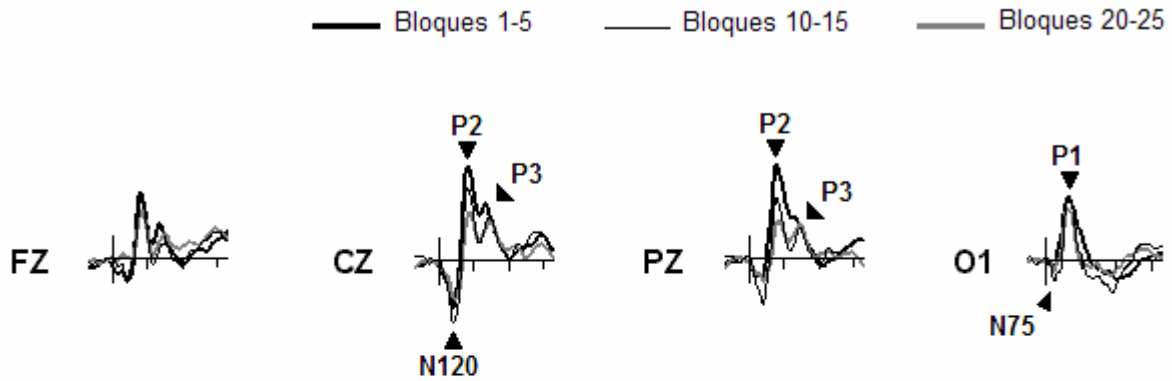
### 7.3.3 Análisis interbloque

Los grandes promedios de los PEVs para los bloques de estimulación 1-5, 10-15 y 20-25 en las dos condiciones de registro se muestran en la figura 14. Los valores de las medias de latencia y amplitud de los picos de los componentes de los PEVs en los tres bloques de estimulación para ambas condiciones se muestran en la Tabla 3. El análisis estadístico de ANOVAmr de dos factores mostró que no hubo diferencias significativas en la latencia y amplitud de los componentes occipitales N75 y P1 entre la etapa 2 de sueño y el estado de vigilia, dentro de los bloques de estimulación así como efecto de interacción ( $p > 0.05$ ). La amplitud del componente N120 no mostró diferencias significativas en el efecto de condición, bloque e interacción ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, la latencia de N120 mostró un efecto significativo de condición [ $F(1,28)=20.62$ ,  $p=0.001$ ]: se incrementó en la condición de sueño (etapa 2) respecto a la vigilia para el bloque de estimulación medio [ $F(1,28)=15.63$ ,  $p=0.001$ ] y tardío [ $F(1,28)=25.94$ ,  $p=0.001$ ].

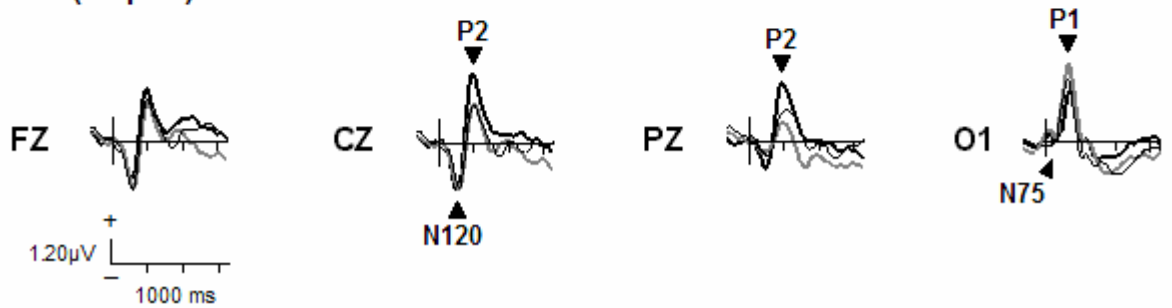
La amplitud de P2 mostró un efecto significativo de bloque tanto en la derivación Pz [ $F(2,56)=5.63$ ,  $p=0.009$ ] como en Cz [ $F(2,56)=12.57$ ,  $p=0.002$ ]. La prueba *post-hoc* demostró una disminución significativa en el bloque de estimulación 20-25 comparado con el bloque 1-5 tanto para condición de vigilia [ $F(2,28)=7.36$ ,  $p=0.023$  en Pz;  $F(2,28)=6.92$ ,  $p=0.027$  en Cz] como en la etapa 2 de sueño [ $F(2,28)=6.44$ ,  $p=0.007$  en Pz;  $F(2,28)=4.33$ ,  $p=0.034$  en Cz]. La latencia de P2 mostró un efecto de condición significativo tanto en Pz [ $F(1,28)=6.13$ ,  $p=0.025$ ] como en Cz [ $F(1,28)=19.11$ ,  $p=0.001$ ] con un incremento significativo durante la etapa 2 de sueño comparado con la condición de vigilia. Este efecto se observó para los bloques de estimulación temprano [ $F(1,28)=20.69$ ,  $p=0.001$ ], medio [ $F(1,28)=18.61$ ,  $p=0.001$ ] y tardío [ $F(1,28)=25.40$ ,  $p=0.001$ ]. La figura 15 muestra el mapa estadístico de la probabilidad de las diferencias de amplitud de P2 entre los bloques de estimulación 1-5 vs. 20-25 obtenido con la prueba de permutaciones para la condición de vigilia (panel izquierdo) y durante la etapa 2 de sueño (panel derecho).

Para la onda P3 inducida en el grupo de adultos en vigilia, al no tener un componente similar en el grupo de adultos en sueño con el cual compararse, fue analizado con una ANOVAmr de una vía. No se encontraron diferencias significativas para su amplitud o latencia ( $p > 0.05$ ).

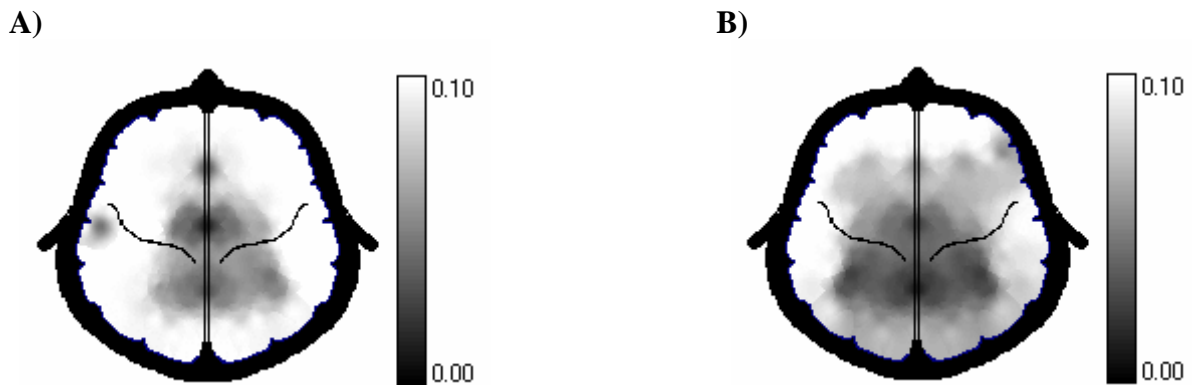
**Vigilia (ojos cerrados)**



**Sueño (etapa 2)**



**Figura 14. Análisis interbloque de PEVs en adultos.** Grandes promedios para el bloque temprano de estimulación 1-5 (línea negra), bloque medio de estimulación 10-15 (línea negra delgada), y para el bloque tardío de estimulación 20-25 (línea gris) en la condición de vigilia (panel superior) y en etapa 2 de sueño (panel inferior) en las derivaciones Fz, Cz, Pz y O1.



**Figura 15. Mapas estadísticos de probabilidad de las diferencias de amplitud en adultos.** Diferencia de amplitud entre los bloques de estimulación 1-5 vs. 20-25 para la onda P2 parietal en vigilia (A) y en la etapa 2 de sueño (B). La amplitud de P2 fue significativamente mayor en el bloque 1-5 comparado con el bloque 20-25. Las diferencias se observan en los electrodos de la línea media (Cz y Pz).

Table 3. Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis interbloque en adultos

Componente	Electrodo	Amplitud ( $\mu$ V)					Latencia (ms)				
		B1-5	B10-15	B20-25	B1-5	B10-15	B20-25	B1-5	B10-15	B20-25	
Vigilia (ojos cerrados)	N75	O1	-0.50 (1.48)	-0.99 (1.39)	-0.50 (1.30)	62.50 (22.57)	67.07 (30.09)	57.93 (12.86)			
	P1	O1	3.06 (2.52)	2.99 (1.86)	2.56 (2.33)	177.68 (48.27)	181.40 (22.77)	167.68 (23.14)			
	N120	Cz	-2.21 (1.62)	-2.96 (1.99)	-1.81 (1.40)	121.95 (22.38)	121.95 (27.56) <sup>g</sup>	144.82 (30.05) <sup>h</sup>			
	P2	Cz	4.55 (2.50) <sup>a,c</sup>	3.50 (1.57)	2.33 (2.16) <sup>a</sup>	245.43 (20.90) <sup>i</sup>	245.85 (23.97) <sup>j</sup>	259.15 (44.24) <sup>k</sup>			
	P2	Pz	4.57 (2.49) <sup>d</sup>	2.95 (1.31)	1.85 (1.66) <sup>d</sup>	231.71 (23.89) <sup>l</sup>	236.71 (47.43) <sup>m</sup>	240.85 (59.65) <sup>n</sup>			
	P3	Cz	2.74 (2.11)	2.14 (1.19)	1.98 (1.17)	396.34 (52.94)	428.35 (27.04)	437.50 (55.80)			
	P3	Pz	2.01 (1.22)	1.55 (1.45)	1.70 (1.47)	391.34 (50.85)	437.50 (24.06)	437.50 (57.96)			
Sueño (etapa 2)	N75	O1	0.04 (0.55)	-0.54 (1.36)	0.18 (1.14)	71.65 (20.04)	57.93 (26.02)	79.94 (18.54)			
	P1	O1	2.47 (2.49)	3.05 (1.65)	3.79 (2.41)	198.27 (32.55)	181.40 (41.01)	190.55 (26.95)			
	N120	Cz	-2.24 (1.88)	-2.19 (1.89)	-2.24 (2.03)	153.54 (26.43)	171.83 (22.29) <sup>g</sup>	172.26 (28.87) <sup>h</sup>			
	P2	Cz	3.32 (3.06) <sup>b,c</sup>	1.84 (1.78)	1.85 (1.32) <sup>b</sup>	291.59 (43.03) <sup>i</sup>	300.30 (31.70) <sup>j</sup>	300.30 (38.91) <sup>k</sup>			
	P2	Pz	2.75 (2.12) <sup>e,f</sup>	1.47 (1.13) <sup>e</sup>	0.89 (1.39) <sup>f</sup>	282.01 (46.92) <sup>l</sup>	317.74 (70.73) <sup>m</sup>	292.01 (64.44) <sup>n</sup>			

Datos presentados como la media (desviación estándar). B1-5=Bloques 1-5; B10-15=Bloques 10-15; B20-25=Bloques 20-25.

Los valores con el mismo superíndice difieren significativamente ( $p < 0.05$  por la prueba de Neuman-Keuls).

## 7.4 Discusión

En el análisis de PEVs durante la etapa 2 de sueño, se observaron varias diferencias significativas en la amplitud y latencia de diferentes componentes de los PEVs respecto al patrón observado en vigilia: 1) El componente central N120 mostró mayor latencia durante la etapa 2 comparado con la vigilia 2) P2 central y centro-parietal presentó menor amplitud y mayor latencia durante la condición de sueño comparado con la vigilia, y 3) en la etapa 2 no se observó la onda P3 en sitios parietales que se observó en la condición de vigilia. No se observaron cambios en la amplitud o latencia de los componentes occipitales entre las condiciones de vigilia y sueño. Estos resultados son consistentes con estudios previos en la modalidad auditiva que muestran latencias prolongadas y menores amplitudes para algunos componentes tardíos de los PREs inducidos en sueño, comparados con el estado de alerta, mientras que los componentes tempranos no se modifican (rev. en Campbell y Colrain, 2002). Kakigi et al. (2003) reportaron que no se observaron cambios durante el sueño en los componentes tempranos pero sí en los componentes tardíos de los PREs visuales, auditivos y somatosensoriales, sugiriendo que la actividad neuronal en las cortezas sensoriales primarias no es afectada (o sólo es ligeramente inhibida) por el sueño.

Es importante notar que los componentes clásicos de los PREs auditivos inducidos en sueño (N350 y N550) (rev. en Campbell y Colrain, 2002; Colrain y Campbell, 2007) no se observaron en la etapa 2 ante la estimulación visual con destellos luminosos. Lo anterior no indica que dichos componentes no formen parte de los PEVs durante la etapa 2 de sueño, en particular porque tanto el N350 como el N550 se han asociado con la presencia de los complejos K y en el presente estudio se eliminaron para el análisis aquellos segmentos donde estaban presentes tanto los husos de sueño como los complejos K por ser señales de gran amplitud que afectan la obtención de los PEVs.

En el presente estudio, la onda P3 parietal observada en vigilia no debe considerarse como un componente P3b --caracterizado por la presentación de un tipo de estímulo diferente con cierta probabilidad de aparición y, en muchos casos, la detección de un estímulo particular con o sin la respuesta motora-- presente en tareas “oddball” y otros paradigmas. En nuestro caso, la onda P3 fue observada cuando se presentó el mismo estímulo y sin demanda conductual. Varios estudios han documentado la habituación del componente P3 visual (Woestenburg et al., 1981; Verbaten et al., 1986; Kenemans et al., 1988; Geisler and Polich, 1994; Romero and Polich, 1996; Ravden and

Polich, 1998; Bruin et al., 2000). En el presente estudio, no se observaron efectos de habituación para la onda P3 inducida con destellos luminosos en el estado de vigilia, aunque se observó una disminución no significativa de su amplitud en el análisis interbloque. Sin embargo, el componente P2 central y centro-parietal sí mostró efectos de habituación cuando el primer bloque de estimulación fue comparado con el último bloque de estimulación. Este efecto podría estar relacionado con la disminución en la amplitud de la respuesta N1-P2 del vertex inducida con destellos luminosos que ha sido documentada (Laurian and Gaillard, 1976; Westell and Kleinman, 1980b).

La onda P3 parietal no se observó durante la etapa 2 de sueño. Como algunos investigadores han reportado, la onda positiva que se registra en la etapa de somnolencia y en la etapa 1 de sueño NREM --que se parece a la P3b en vigilia-- está atenuada o ausente en la etapa 2 de sueño NREM (Salisbury et al., 1992; Niiyama et al., 1994; Bastuji et al., 1995). Otra posibilidad es que la onda P2 parietal y la onda P3 parietal estén formando una onda única durante el sueño. Okusa y Kakigi (2002) han reportado que algunos componentes de los campos evocados visuales (VEFs por sus siglas en inglés “visual evoked fields”) inducidos en vigilia pueden identificarse en sueño, mientras que otros no muestran correspondencia, sugiriendo que algunos componentes de los VEFs en vigilia pueden, durante el sueño, superponerse entre ellos debido a los cambios en la latencia. Los cambios en la latencia observados durante el sueño podrían explicar que P2 y P3 formen una onda única. Más estudios, particularmente aquellos que involucran la localización de fuentes, son necesarios para aclarar la presencia de una onda P3 inducida en la etapa 2 de sueño NREM.

De manera similar al estado de vigilia, el análisis interbloque mostró efectos de habituación para el componente P2 central y centro-parietal en la etapa 2 de sueño. La habituación de PREs auditivos ha sido documentada durante el sueño (Caekebeke et al., 1990; van Sweden et al., 1994; Plihal et al., 1996). Más aún, van Sweden et al. (1994) y Plihal et al. (1996) reportaron la habituación de PREs auditivos durante la etapa 2 de sueño NREM. En nuestro conocimiento, la habituación de componentes tardíos de los PEVs durante el sueño no ha sido reportada previamente. Esta es la primera evidencia de la habituación de PEVs ante destellos luminosos durante la etapa 2 de sueño NREM en adultos sanos. Nuevos estudios podrían determinar si la habituación de PEVs ante este tipo de estímulos en adultos está presente en otras etapas de sueño.

En el presente estudio, no se observaron efectos de habituación intrabloque para ninguno de los componentes tanto en vigilia como durante la etapa 2 de sueño. Se ha sugerido que la habituación intrabloque no puede detectarse porque las diferencias de amplitud de un estímulo a otro son muy pequeñas y los métodos de premediación no permiten observarla (Verbaten et al., 1986).

A excepción del componente P2 central y centro-parietal, no se observaron efectos de habituación para ningún otro componente de los PEVs inducidos ante destellos luminosos tanto en vigilia (ojos cerrados) como durante la etapa 2 de sueño NREM.

Finalmente, es importante destacar que en el presente estudio, el grupo de sujetos estuvo conformado por el 60% de mujeres y el 40% de hombres. No se realizó un análisis de los efectos de género en los PEVs durante la vigilia y la etapa 2 dado que no era parte de los objetivos de este trabajo. Aunque es reconocido que la actividad electroencefalográfica difiere entre géneros, las diferencias relacionadas con los PEs no están bien documentadas y los resultados son controversiales. Particularmente con los PEVs estudios en la década de los 60's reportaron mayores amplitudes y menores latencias en mujeres (Rodin et al., 1965; Shagass y Schwartz, 1965). Estudios más recientes han reportado menor amplitud en mujeres (Kaneda et al., 1996) y menor latencia en mujeres (Celesia et al., 1987) aunque la mayoría no encuentran diferencias en latencia o amplitud entre hombres y mujeres (Mitchell et al., 1987; Gregori et al., 2006; Steffensen et al., 2008). Aún así, es importante dirigir futuros estudios relacionados con las diferencias sexuales tanto para el patrón de PEVs inducido en condiciones de vigilia y de sueño –en sus diferentes etapas-, como para el estudio de procesos de habituación de PEVs en ambas condiciones.

## **8. HABITUACIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES EN LACTANTES**

## 8.1 Introducción

*Unless the investment in children is made, all of humanity's most fundamental long-term problems will remain fundamental long-term problems.*

**UNICEF**

Dado que la habitación de PEVs está presente en adultos tanto en vigilia como durante la etapa 2 de sueño NREM, así como al hecho de que la habitación de PREs visuales ha sido documentada en lactantes de 6 meses de edad (Nikkel y Karrer, 1994; Karrer y Monti, 1995; Karrer et al., 1998), esperamos que la habitación de PEVs a flash pueda observarse en lactantes sanos durante el sueño. Sin embargo, la presencia de LPV podría interferir con sus mecanismos. Previamente, se ha mencionado que el estudio de la habitación de PEVs en lactantes sanos y lactantes con daño cerebral (i.e. LPV) durante el sueño, puede darnos información respecto al desarrollo temprano de procesos de aprendizaje simple. Además, puede brindarnos mayor conocimiento de los correlatos neurales de los procesos de habitación en el cerebro en desarrollo bajo condiciones normales y anormales. Utilizando el paradigma de luz estroboscópica que mostró efectos de habitación de PEVs a flash en adultos tanto despiertos como dormidos, hemos propuesto determinar si la habitación de PEVs a flash está presente en los primeros 3 meses de vida, y si estos mecanismos difieren entre lactantes sanos, lactantes a término con LPV y lactantes prematuros con LPV.

## 8.2 Métodos específicos

### 8.2.1 Sujetos

#### Lactantes sanos

Los criterios de inclusión fueron (ver anexo 2 para una descripción de las evaluaciones clínicas): Evaluación neuropediátrica normal (historia clínica sin factores de riesgo perinatal de daño cerebral), electroencefalograma (EEG) clínico normal, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) normales, PEVs clínicos de patrón reverso normales e imagen de resonancia magnética (IRM) sin lesión aparente (Fig. 15). Dieciséis lactantes sanos a término provenientes de distintos hospitales de la ciudad de Querétaro fueron evaluados en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología, UNAM. De este grupo, un lactante fue excluido por presentar una evaluación neuropediátrica anormal, dos por tener un EEG anormal, y uno más por no



completar la sesión de registro. El grupo final estuvo constituido por doce lactantes sanos a término [7 hombres y 5 mujeres; 37-40 semanas de gestación (media=38.9); promedio de edad de 49.91 semanas de edad post-concepcional (EPC) <sup>(6)</sup> al momento del registro] (Tabla 4).

## Lactantes con daño cerebral

Un total de 64 lactantes con factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral –provenientes de distintos hospitales de la ciudad de Querétaro- fueron evaluados en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, Instituto de Neurobiología, UNAM. Los criterios de inclusión para el grupo de lactantes con daño cerebral fueron: evaluación neuropediátrica anormal (presencia de factores de riesgo pre y/o perinatales de daño cerebral), EEG anormal, PEATC normales, PEVs normales, y diagnóstico de LPV obtenido a través de IRM por un neurorradiólogo (ver anexo 1).

Del total de 64 lactantes evaluados, 46 lactantes fueron diagnosticados con LPV. Las lesiones de LPV fueron definidas como LPV leve y LPV moderada de acuerdo a los criterios del neurorradiólogo (Fig. 16). Para establecer que las posibles diferencias en los PEVs no se debieron a lesiones de LPV que afectan la vía visual, la evaluación clínica de PEVs fue realizada en todos los lactantes, y aquellos que presentaron PEVs anormales no fueron incluidos en el análisis.

De los 46 lactantes con LPV, 7 fueron excluidos por presentar PEVs anormales, 3 por presentar un EEG normal y 3 más por no completar la sesión de registro. El grupo final estuvo conformado por 33 lactantes con factores de riesgo pre y perinatales (Tablas 5 y 6) diagnosticados con LPV leve (69.7%) o moderada (30.3%), además de presentar EEG anormal -siendo la anomalía más frecuente el EEG paroxístico multifocal (Fig. 17)- y valores normales de PEVs y PEATC. Este grupo se dividió en dos subgrupos: 17 lactantes prematuros [9 hombres y 8 mujeres; con 28-36 semanas de gestación (promedio=34); edad promedio al momento del registro: 48.05 semanas de EPC] y 16 lactantes a término [11 hombres y 5 mujeres; de 37-40 semanas de gestación (promedio=38.68); edad promedio al momento del registro: 51.43 semanas de EPC].

---

(6) La edad post-concepcional de un lactante se obtiene por la suma de las semanas de gestación más las semanas de vida extrauterina.

Tabla 4. Características de los lactantes sanos

Caso	S.G.	Sexo	Edad registro (sem EPC)	Neuropediatría	EEG	PEATCs / PEVs	IRM
1	37	M	46	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
2	38	M	45	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
3	40	F	42	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
4	39	F	47	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
5	40	M	48	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
6	38	M	52	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
7	39	M	54	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
8	39	F	48	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
9	40	M	51	Normal	EEG normal	Normal	Asimetría en ventrículos laterales (considerada normal)
10	40	F	53	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
11	37	M	57	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente
12	40	F	56	Normal	EEG normal	Normal	Sin lesión aparente

S.G. = Semanas de gestación; sem EPC = Semanas de edad post-concepcional.

Tabla 5. Características de los lactantes a término con LPV

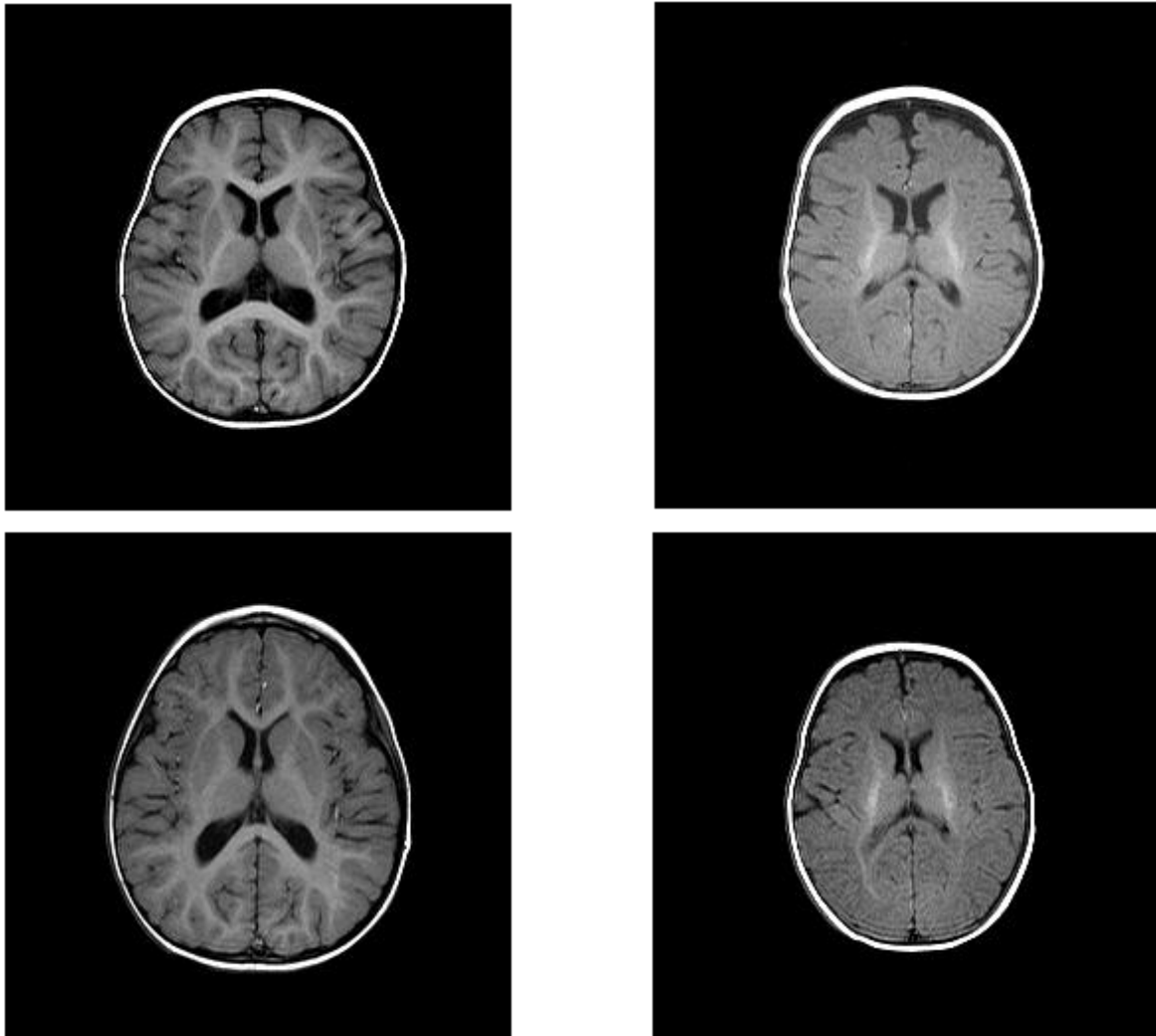
Caso	S.G.	Sexo	Edad registro (sem EPC)	Neuropediatría	EEG	PEATCs / PEVs	IRM
1	40	M	48	Hiperbilirrubinemia, madre con infección de vías urinarias. Madre de 39 años.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
2	40	F	46	Encefalopatía hiperbilirrubinémica, sepsis, paro cardio-respiratorio.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV moderada
3	40	M	45	Amenaza de aborto en la 6ta semana y de parto prematuro desde la semana 35.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
4	38	M	47	Hiperbilirrubinemia.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
5	40	M	48	Asfixia perinatal.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
6	38	M	52	Asfixia perinatal, sufrimiento fetal, madre de 36 años.	Lento focal ligero.	Normal	LPV moderada
7	39	F	57	Hiperbilirrubinemia.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
8	38	F	48	Asfixia perinatal, doble circular de cordón, sufrimiento fetal.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
9	39	M	55	Amenaza de aborto en el primer trimestre.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
10	38	F	53	Sepsis, desnutrición in utero.	Lento focal ligero.	Normal	LPV leve
11	38	M	56	Asfixia perinatal.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
12	40	M	48	Crisis convulsivas neonatales.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
13	39	M	58	Asfixia perinatal, preclampsia, crisis convulsivas neonatales.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV moderada
14	37	F	55	Preclampsia, hiperbilirrubinemia.	Lento focal ligero.	Normal	LPV leve
15	38	M	51	Asfixia perinatal.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
16	37	M	56	Preclampsia, sepsis.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve

S.G. = Semanas de gestación; sem EPC = Semanas de edad post-concepcional.

**Tabla 6. Características de los lactantes prematuros con LPV**

Caso	S.G.	Sexo	Edad registro (sem EPC)	Neuropediatría	EEG	PEATCs / PEVs	IRM
1	36	F	51	Prematurez, desprendimiento de placenta, asfixia perinatal. Madre de 15 años.	Lento focal ligero-moderado y paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV moderada
2	35	F	53	Prematurez, oligohidramnios.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
3	32	M	42	Prematurez, hiperbilirrubinemia.	Lento focal ligero y paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
4	35	M	44	Prematurez, sufrimiento fetal.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
5	31	F	50	Prematurez, desprendimiento de placenta.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
6	36	M	46	Prematurez, desnutrición in utero.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
7	34	F	45	Prematurez, asfixia perinatal.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV moderada
8	36	M	48	Prematurez, ventilación asistida.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV leve
9	36	F	52	Prematurez, ruptura de membranas, neumonía por broncoaspiración.	Lento focal ligero-moderado.	Normal	LPV moderada
10	31	F	47	Prematurez, asfixia perinatal. Madre de 41 años.	Lento focal ligero.	Normal	LPV leve
11	28	M	55	Prematurez extrema, neumotórax.	Paroxístico focal ligero.	Normal	LPV moderada
12	32	M	44	Prematurez, asfixia perinatal.	Lento focal ligero.	Normal	LPV leve
13	36	F	57	Prematurez, circular de cordón. Madre de 36 años.	Lento focal ligero.	Normal	LPV leve
14	35	M	42	Prematurez, doble circular de cordón, desnutrición in utero.	Paroxístico multifocal ligero-moderado.	Normal	LPV leve
15	36	M	52	Prematurez, preclampsia, sufrimiento fetal. Madre de 31 años.	Paroxístico multifocal ligero.	Normal	LPV moderada
16	34	F	47	Prematurez, preclampsia, sepsis hemorrágica ventricular.	Lento focal ligero-moderado.	Normal	LPV moderada
17	35	M	42	Prematurez, preclampsia, ictericia, asfixia perinatal, hiperbilirrubinemia	Lento focal ligero-moderado.	Normal	LPV moderada

S.G. = Semanas de gestación; sem EPC = Semanas de edad post-concepcional.

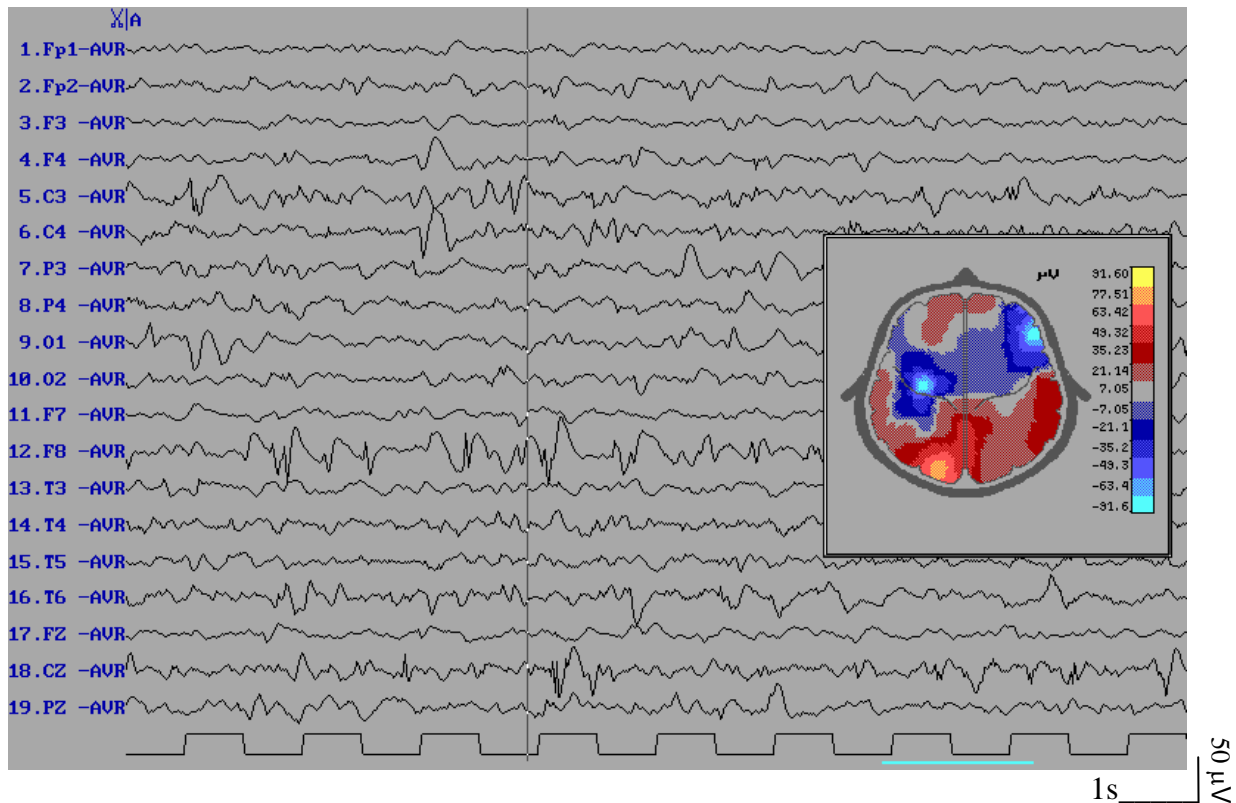


**Figura 16. IRM de lactantes sanos y con LPV.** Del lado izquierdo se muestran las imágenes en T2 de dos casos de lactantes con LPV (arriba: prematuro, caso 15 Tabla 6; abajo: a término, caso 1 Tabla 5). Del lado derecho, se muestran las imágenes en T2 de dos casos de lactantes sanos (arriba: caso 2 Tabla 4; abajo: caso 3, Tabla 4).

### 8.2.2 Procedimiento

Los registros en lactantes se llevaron a cabo entre las 8:00 am y las 11:00 am en una cámara sonoamortiguada y en penumbra, con temperatura entre 20-22 °C. El generador de destellos luminosos (i.e. lámpara estroboscópica) estuvo colocado a 60 cm de los ojos del bebé. Los lactantes se colocaron en las piernas de su madre / padre y/o acompañante durante la sesión. Antes de dar inicio a la sesión de registro, los lactantes fueron alimentados y arrullados para dormir. Durante la sesión de registro, los lactantes pasaron alternativamente a través de las dos fases de sueño

características: sueño quieto y sueño activo, por lo que la etapa de sueño no fue considerada para el análisis de la obtención de PEVs (ver sección 8.4 para más detalles). Además del registro para la obtención de los PEVs, se registró (1) la actividad muscular con dos electrodos colocados en el antebrazo y muñeca del lado derecho; (2) la actividad cardiaca con dos electrodos dispuestos en el lado izquierdo del pecho y en el lado derecho del cuello y (3) los movimientos oculares con dos electrodos colocados a los lados de cada ojo.



**Figura 17. EEG de un lactante con LPV.** Se muestra un segmento del EEG de un lactante a término con LPV (caso 4, Tabla 5) diagnosticado como paroxístico multifocal. La actividad anormal se observa en derivaciones centrales y frontales.

### 8.2.3 Análisis estadístico

1) *Análisis de PEVs:* Para evaluar las diferencias entre grupos de lactantes (sanos, a término con LPV y prematuros con LPV) se promediaron todas las respuestas (aproximadamente 300-350 por lactante; media=336.75). Las diferencias significativas entre grupos fueron evaluadas con una prueba de ANOVA de un factor ( $\alpha=0.05$ ) para cada componente de los PEVs inducido en los tres grupos.

2) *Análisis intrabloque*: Para la comparación entre los grupos de estímulos 1-3 y 13-15 se promediaron aproximadamente 50-65 respuestas por sujeto (media=57.23) para cada grupo de estímulos. Las diferencias significativas fueron calculadas con una prueba de ANOVAmr de dos factores entre grupos de lactantes (3) y dentro de los grupos de estímulos (2) ( $\alpha=0.05$ ).

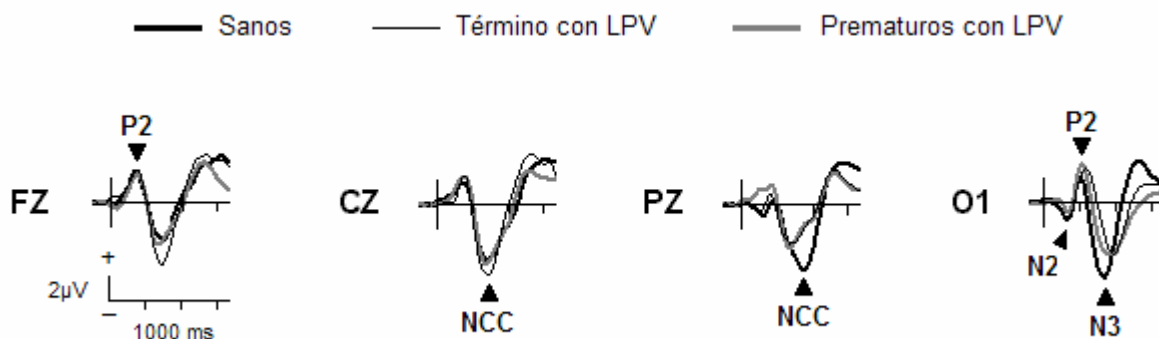
3) *Análisis interbloque*: Para comparar entre los bloques de estimulación 1-5, 10-15 y 20-25 se promediaron aproximadamente 50-65 respuestas (media=58.80) por sujeto para cada grupo de estimulación. Las diferencias significativas en latencia y amplitud fueron calculadas con una prueba de ANOVAmr de dos factores entre grupos de lactantes (3) y dentro de los bloques de estimulación (3) ( $\alpha=0.05$ ).

Después de que los resultados fueron obtenidos, un componente central negativo (NCC) que no ha sido previamente descrito en lactantes durante el sueño mostró efectos de habituación interbloque. Se realizó un análisis posterior de la habituación interbloque de NCC para estudiar los efectos de la edad en los tres grupos de lactantes. Cada grupo (lactantes sanos, lactantes a término con LPV y lactantes prematuros con LPV) fue dividido en dos subgrupos de acuerdo a su EPC: 42-50 semanas de EPC y 51-58 semanas de EPC. Las medias para los valores de amplitud y latencia en los tres bloques de estimulación fueron calculados para el componente NCC en cada uno de los seis subgrupos: Lactantes sanos de 42-50 semanas de EPC (n=6; edad promedio=46 semanas de EPC al momento del registro), lactantes sanos de 51-58 semanas de EPC (n=6; edad promedio=53.83 semanas de EPC al momento del registro), lactantes a término con LPV de 42-50 semanas de EPC (n=7; edad promedio=47.14 semanas de EPC al momento del registro), lactantes a término con LPV de 51-58 semanas de EPC (n=9; edad promedio=54.77 semanas de EPC al momento del registro), lactantes prematuros con LPV de 42-50 semanas de EPC (n=10; edad promedio=44.7 semanas de EPC al momento del registro), y lactantes prematuros con LPV de 51-58 semanas de EPC (n=7; edad promedio=52.85 semanas de EPC al momento del registro). Las diferencias estadísticamente significativas para los valores de amplitud y latencia fueron calculadas con una ANOVAmr de tres factores entre grupos de lactantes (3) y edad (2), y dentro de los bloques de estimulación (3) ( $\alpha=0.05$ ), con la prueba *post-hoc* Neuman-Keuls.

## 8.3 RESULTADOS

### 8.3.1 Análisis de PEVs

Los grandes promedios de los PEVs a flash obtenidos tras la promediación de todas las respuestas en lactantes sanos, lactantes a término con LPV y lactantes prematuros con LPV se muestran en la Figura 18. Los valores de las medias de amplitud y latencia de los picos de los PEVs en los tres grupos de lactantes se muestran en la Tabla 7. La edad de los lactantes al momento del registro no fue significativamente diferente entre grupos ( $p>0.05$ ). El componente más consistente inducido en todos los grupos de lactantes fue el componente negativo central NCC. En lactantes sanos, NCC mostró el pico de mayor amplitud en la derivación Pz. Este componente también se observó en Cz, C3, C4, P3 y P4. Los lactantes con LPV exhibieron el pico de mayor amplitud de NCC en la derivación Cz. En estos grupos NCC también fue inducido en Pz, C3, C4, P3 y P4. El análisis estadístico mostró diferencias significativas para la latencia de NCC entre grupos de lactantes [ $F(2,42)=8.59$ ,  $p=0.001$ ] únicamente en la derivación Pz: La latencia de NCC fue mayor en lactantes sanos comparada con lactantes a término con LPV [ $F(1,26)=16.22$ ,  $p=0.001$ ] y comparada con lactantes prematuros con LPV [ $F(1,27)=12.46$ ,  $p=0.001$ ]. Los otros componentes de los PEVs inducidos con bloques de estimulación fótica fueron P2 en sitios fronto-centrales y el complejo occipital N2-P2-N3. El análisis de ANOVA mostró que no hubo diferencias significativas entre grupos de lactantes para la amplitud de NCC, así como para la amplitud y la latencia de P2 y del complejo N2-P2-N3 ( $p>0.05$ ).



**Figura 18. Patrón de PEVs en lactantes.** Grandes promedios obtenidos tras la promediación de todas las respuestas ante los bloques de estimulación fótica en lactantes sanos (línea negra), lactantes a término con LPV (línea negra delgada) y lactantes prematuros con LPV (línea gris). Los componentes de los PEVs están señalados con flechas y se muestran en las derivaciones Fz, Cz, Pz y O1.



**Tabla 7. Medias de amplitudes y latencias de los PEVs en lactantes**

	Componente	Electrodo	Amplitud ( $\mu$ V)	Latencia (ms)
<b>Sanos (n=12)</b>	P2	Fz	2.27 (2.50)	203.84 (37.61)
	NCC	Cz	-4.42 (3.03)	414.63 (46.96)
	NCC	Pz	-4.91 (4.42)	515.24 (82.28) <sup>a,b</sup>
	N2	O1	-1.50 (1.78)	185.98 (31.63)
	P2	O1	1.72 (2.22)	300.30 (51.54)
	N3	O1	-5.97 (4.34)	492.38 (72.71)
<b>Término con LPV (n=16)</b>	P2	Fz	1.88 (1.51)	213.41 (42.19)
	NCC	Cz	-5.88 (4.71)	419.63 (53.74)
	NCC	Pz	-3.06 (2.44)	419.63 (49.98) <sup>a</sup>
	N2	O1	-1.11 (1.10)	190.98 (24.00)
	P2	O1	2.61 (1.28)	326.89 (57.02)
	N3	O1	-3.80 (3.12)	565.12 (104.5)
<b>Prematuros con LPV (n=17)</b>	P2	Fz	2.29 (2.31)	218.41 (29.63)
	NCC	Cz	-4.72 (4.39)	409.63 (64.99)
	NCC	Pz	-3.59 (3.09)	405.91 (59.97) <sup>b</sup>
	N2	O1	-0.81 (0.96)	194.70 (20.61)
	P2	O1	2.97 (2.06)	309.88 (50.24)
	N3	O1	-4.08 (3.67)	556.83 (80.84)

*Datos presentados como la media (desviación estándar).*

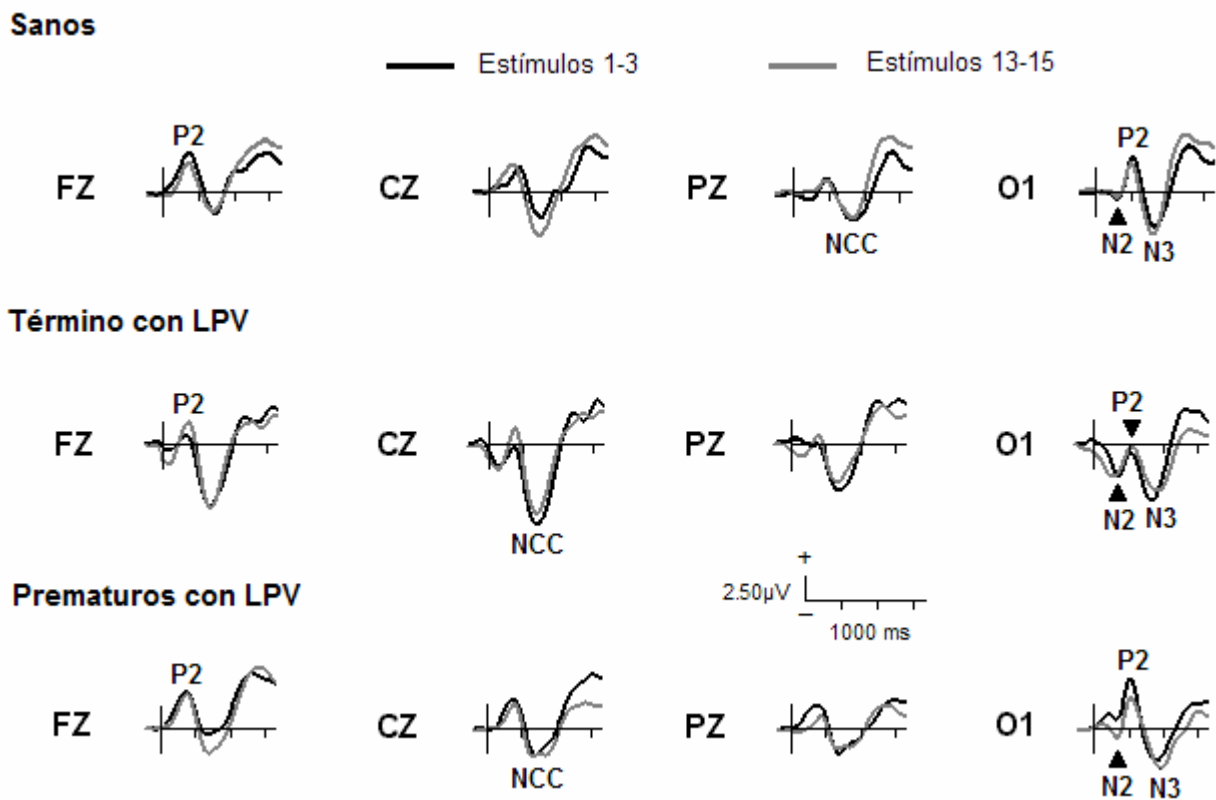
*Los valores con el mismo superíndice difieren significativamente ( $p < 0.05$  por la prueba de ANOVA).*

### 8.3.2 Análisis intrabloque

Los grandes promedios de PEVs a flash en los grupos de estímulos 1-3 y 13-15 en lactantes sanos, en lactantes a término con LPV y en lactantes prematuros con LPV inducidos en condiciones de sueño se muestran en la Figura 19. Los valores de las medias de amplitud y latencia de los picos de los PEVs para los dos grupos de estímulos y en los tres grupos de lactantes se muestran en la Tabla 8.

La prueba de ANOVA de dos factores mostró que no hubo diferencias significativas entre grupos de lactantes, entre grupos de estímulos ni en la interacción para la amplitud de los PEVs ( $p > 0.05$ ). De

manera similar, no se observaron diferencias significativas entre grupos de lactantes, entre grupos de estímulos, ni efectos de interacción para la latencia de P2 fronto-central y los componentes occipitales N2-P2-N3 ( $p>0.05$ ). Sin embargo, la latencia del componente NCC mostró un efecto de grupo significativo en la derivación Pz [ $F(2,42)=10.48$ ,  $p=0.001$ ]: La latencia de NCC fue mayor en lactantes sanos comparada con lactantes a término con LPV [ $F(1,26)=14.17$ ,  $p=0.001$ ] y, comparada con lactantes prematuros con LPV [ $F(1,27)=21.87$ ,  $p=0.001$ ].



**Figura 19. Análisis intrabloque de PEVs en lactantes.** Grandes promedios para los grupos de estímulos 1-3 (línea negra) y 13-15 (línea gris) en el grupo de lactantes sanos (panel superior), lactantes a término con LPV (panel intermedio) y lactantes prematuros con LPV (panel inferior) en las derivaciones Fz, Cz, Pz y O1.

Tabla 8. Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis intrabloque en lactantes

Componente	Electrodo	Amplitud ( $\mu\text{V}$ )			Latencia (ms)		
		E1-3	E13-15	E1-3	E1-3	E13-15	E13-15
Sanos (n=12)	P2	Fz	3.83 (3.49)	2.94 (2.11)	210.40 (46.96)	211.33 (38.12)	
	NCC	Cz	-2.53 (2.20)	-4.28 (3.41)	425.30 (72.90)	415.44 (44.33)	
	NCC	Pz	-2.75 (2.17)	-2.63 (2.18)	491.52 (78.46) <sup>a,b</sup>	496.95 (42.81) <sup>c,d</sup>	
	N2	O1	-0.69 (0.65)	-0.42 (1.57)	170.50 (42.95)	169.22 (25.62)	
	P2	O1	3.39 (3.59)	2.77 (2.13)	299.03 (62.11)	301.33 (67.55)	
	N3	O1	-3.39 (3.14)	-4.12 (3.76)	499.10 (82.57)	484.51 (71.88)	
Término con LPV (n=16)	P2	Fz	0.95 (1.32)	2.27 (2.25)	202.26 (53.99)	219.70 (58.83)	
	NCC	Cz	-7.64 (6.45)	-6.91 (5.24)	410.63 (65.70)	410.06 (64.89)	
	NCC	Pz	-4.65 (5.29)	-3.82 (3.33)	400.91 (67.63) <sup>a</sup>	391.77 (84.14) <sup>c</sup>	
	N2	O1	-3.16 (2.96)	-3.09 (3.22)	199.70 (58.13)	172.26 (56.02)	
	P2	O1	-0.78 (1.30)	-0.23 (0.34)	309.88 (63.41)	318.17 (61.63)	
	N3	O1	-5.57 (4.72)	-4.53 (4.18)	497.80 (78.80)	532.26 (85.30)	
Prematuros con LPV (n=17)	P2	Fz	3.76 (3.71)	3.50 (2.60)	212.99 (50.53)	217.56 (57.28)	
	NCC	Cz	-2.71 (2.60)	-2.93 (2.53)	414.21 (69.01)	392.62 (46.45)	
	NCC	Pz	-2.60 (2.20)	-2.09 (2.13)	409.63 (57.57) <sup>b</sup>	397.20 (68.23) <sup>d</sup>	
	N2	O1	0.92 (1.60)	-0.86 (2.12)	185.55 (36.84)	190.12 (51.59)	
	P2	O1	5.01 (4.59)	3.15 (2.98)	305.30 (61.95)	309.45 (57.23)	
	N3	O1	-3.20 (2.40)	-4.03 (3.28)	534.82 (86.89)	550.24 (65.02)	

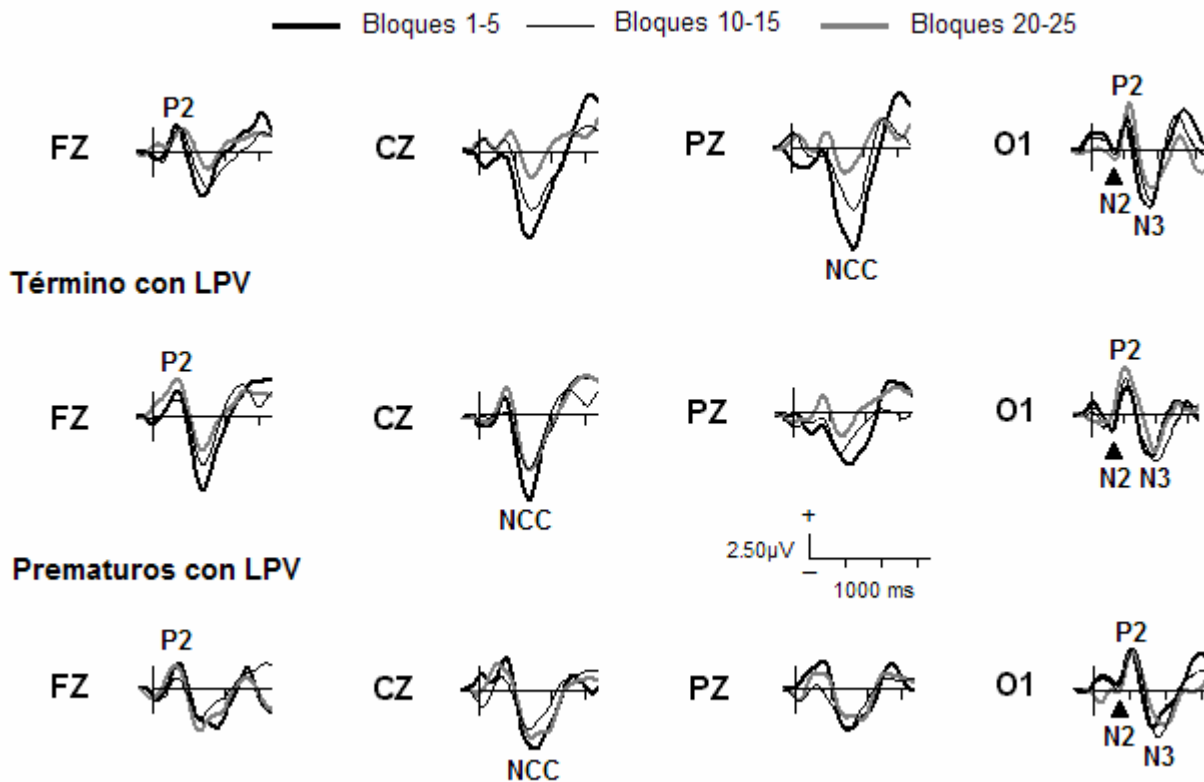
Datos presentados como la media (desviación estándar). E1-3=Estímulos 1-3; E13-15=Estímulos 13-15.  
Los valores con el mismo superíndice difieren significativamente ( $p < 0.05$  por la prueba de Newman-Keuls).

### 8.3.3 Análisis interbloque

Los grandes promedios de PEVs a flash durante el sueño en los bloques de estimulación 1-5, 10-15 y 20-25 en los tres grupos de lactantes se muestran en la Figura 20. Los valores de las medias de amplitud y latencia de los picos de los PEVs en los tres bloques de estimulación para los tres grupos de lactantes se muestran en la Tabla 9. Respecto a la amplitud de NCC, la prueba de ANOVA de dos factores mostró que no se observaron diferencias significativas en el efecto de grupo e interacción grupo x bloque. Sin embargo, sí se observó un efecto significativo de bloque [ $F(2,84)=4.03$ ;  $p=0.021$ ]. En lactantes sanos, la amplitud de NCC disminuyó en el bloque de estimulación 20-25 comparado con el bloque 1-5 y 10-15 [ $F(2,22)=5.56$ ,  $p=0.013$ ] (Fig. 21). Este efecto de bloque para la amplitud de NCC también se observó en Cz [ $F(2,22)=4.39$ ,  $p=0.030$ ]. Los grupos de lactantes con LPV no mostraron diferencias en la amplitud de NCC. Diferencias de amplitud para los componentes P2 fronto-central y los componentes occipitales N2-P2-N3 no fueron estadísticamente significativas en los efectos de grupo, bloque e interacción ( $p>0.05$ ).

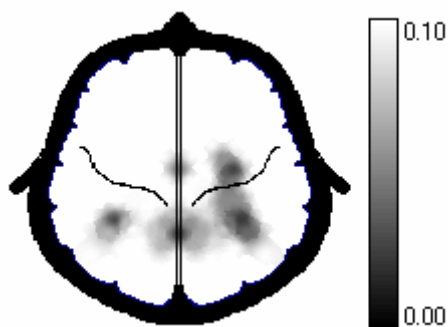
Respecto a la latencia de NCC, el análisis estadístico mostró un efecto significativo de grupo en Pz [ $F(2,42)=6.10$ ;  $p=0.004$ ]: La latencia de NCC en lactantes sanos (bloques 1-5 y 10-15) fue mayor comparada con lactantes a término con LPV [ $F(1,26)=11.05$ ,  $p=0.002$ ] y, comparada con lactantes prematuros con LPV [ $F(1,27)=8.46$ ,  $p=0.007$ ]. También se encontró un efecto de bloque significativo para la latencia de NCC en Pz [ $F(2,84)=4.96$ ;  $p=0.009$ ]. La prueba *post-hoc* mostró que en lactantes sanos, la latencia de NCC disminuyó en los bloques 20-25 comparada con los bloques 1-5 y 10-15 [ $F(2,22)=4.13$ ,  $p=0.033$ ]. Resultados similares se encontraron para los lactantes a término con LPV donde la latencia de NCC en Pz disminuyó en los bloques 10-15 y 20-25 comparada con el bloque 1-5 [ $F(2,34)=3.62$ ,  $p=0.037$ ]. No se observaron efectos significativos de interacción para la latencia de NCC ( $p>0.05$ ). Finalmente, no se observaron efectos significativos de grupo, bloque o interacción en la latencia de P2 fronto-central y de los componentes occipitales N2-P2-N3 ( $p>0.05$ ).

## Sanos

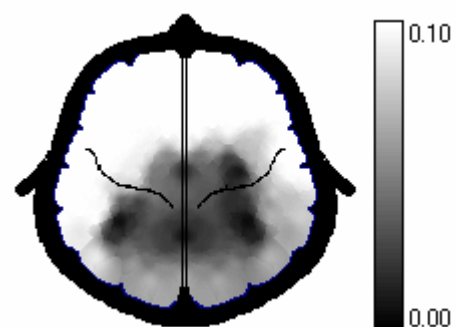


**Figura 20. Análisis interbloque de PEVs en lactantes.** Grandes promedios para el bloque de estimulación 1-5 (línea negra), bloque de estimulación 10-15 (línea negra delgada), y para el bloque de estimulación 20-25 (línea gris) en el grupo de lactantes sanos (panel superior), lactantes a término con LPV (panel intermedio) y lactantes prematuros con LPV (panel inferior) en las derivaciones Fz, Cz, Pz y O1.

A)



B)



**Figura 21. Mapas estadísticos de probabilidad de las diferencias de amplitud en lactantes sanos.** A) Diferencia de amplitud entre los bloques de estimulación 10-15 vs. 20-25 para el componente NCC en lactantes sanos. B) Diferencia de amplitud entre los bloques 1-5 vs. 20-25 para el componente NCC en lactantes sanos. La amplitud de NCC fue significativamente mayor en el bloque 1-5 comparado con los bloques 10-15 y 20-25 [ $F(2,22)=5.56$ ,  $p=0.013$ ]. Las diferencias se observaron en las derivaciones Pz, Cz, P3, P4 y C4.

**Tabla 9. Medias de amplitudes y latencias de los PEVs durante el análisis interbloque en lactantes**

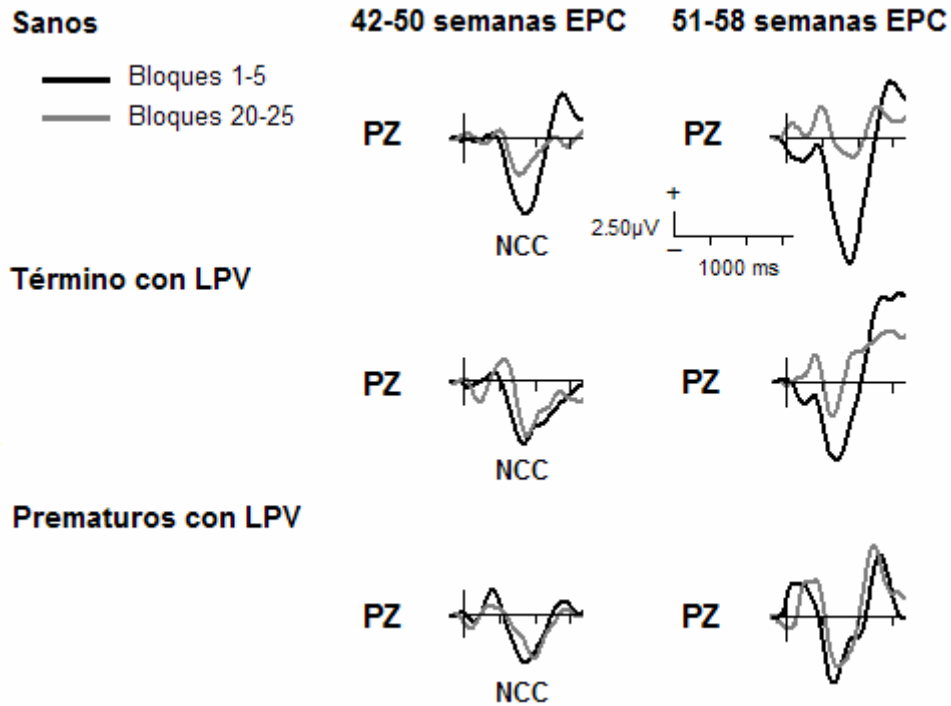
Componente Electrodo	Amplitud ( $\mu\text{V}$ )				Latencia (ms)				
	B1-5		B10-15		B20-25		B1-5	B10-15	B20-25
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean
<b>Sanos (n=12)</b>	P2	Fz	2.64 (2.86)	2.35 (1.99)	2.32 (2.19)	195.55 (45.27)	222.13 (35.52)	240.01 (62.53)	
	NCC	Cz	-8.38 (3.60) <sup>e</sup>	-5.54 (3.87)	-2.47 (2.07) <sup>e</sup>	400.01 (76.27)	437.50 (74.16)	437.50 (85.29)	
	NCC	Pz	-10.06 (7.01) <sup>a</sup>	-6.18 (4.09) <sup>b</sup>	-2.49 (1.47) <sup>a,b</sup>	515.67 (114.4) <sup>d,e,h</sup>	515.24 (77.99) <sup>f,g,i</sup>	442.07 (72.92) <sup>h,i</sup>	
	N2	O1	-0.41 (1.96)	-0.49 (1.69)	-0.82 (1.50)	189.98 (22.22)	190.12 (25.62)	185.27 (27.99)	
	P2	O1	3.72 (1.32)	3.83 (1.71)	4.85 (2.91)	300.73 (51.77)	300.31 (71.10)	328.17 (66.74)	
	N3	O1	-4.95 (5.52)	-4.68 (5.12)	-3.86 (3.37)	496.79 (69.41)	512.65 (73.90)	520.26 (83.66)	
<b>Término con LPV (n=16)</b>	P2	Fz	2.51 (2.59)	1.62 (2.05)	3.62 (2.40)	204.70 (35.48)	213.41 (42.64)	200.12 (34.90)	
	NCC	Cz	-8.48 (6.54)	-5.27 (3.57)	-5.45 (4.02)	419.63 (73.62)	410.49 (79.43)	418.78 (79.04)	
	NCC	Pz	-5.20 (4.59)	-4.00 (3.71)	-2.30 (2.43)	452.07 (80.87) <sup>d,j,k</sup>	397.20 (87.41) <sup>f,j</sup>	400.91 (71.19) <sup>k</sup>	
	N2	O1	-1.26 (2.27)	-1.05 (1.74)	-0.83 (1.49)	177.26 (36.89)	167.23 (29.91)	171.18 (39.43)	
	P2	O1	3.96 (2.18)	4.24 (1.73)	4.88 (0.97)	328.17 (84.49)	320.45 (91.41)	313.17 (56.37)	
	N3	O1	-3.70 (3.94)	-4.39 (2.65)	-3.04 (1.58)	533.96 (66.97)	558.68 (106.3)	543.11 (80.98)	
<b>Prematuros con LPV (n=17)</b>	P2	Fz	2.50 (2.65)	1.16 (1.04)	2.40 (1.67)	213.41 (41.92)	195.55 (29.53)	196.83 (39.22)	
	NCC	Cz	-5.80 (4.80)	-3.91 (3.14)	-4.71 (3.28)	442.94 (64.73)	419.21 (62.82)	428.35 (78.28)	
	NCC	Pz	-3.90 (4.38)	-3.20 (4.64)	-2.78 (2.72)	436.35 (77.72) <sup>e</sup>	428.35 (73.78) <sup>g</sup>	414.63 (88.30)	
	N2	O1	0.65 (1.97)	0.27 (0.57)	-0.15 (0.72)	181.83 (29.29)	180.98 (42.48)	190.55 (29.85)	
	P2	O1	3.99 (3.53)	4.05 (3.94)	3.80 (5.20)	300.73 (54.06)	318.60 (79.25)	313.60 (66.20)	
	N3	O1	-3.71 (3.13)	-4.61 (3.21)	-3.44 (3.37)	504.01 (74.41)	517.96 (80.83)	560.55 (74.99)	

Datos presentados como la media (desviación estándar). B1-5=Bloques 1-5; B10-15=Bloques 10-15; B20-25=Bloques 20-25. Los valores con el mismo superíndice difieren significativamente ( $p < 0.05$  por la prueba de Neuman-Keuls).

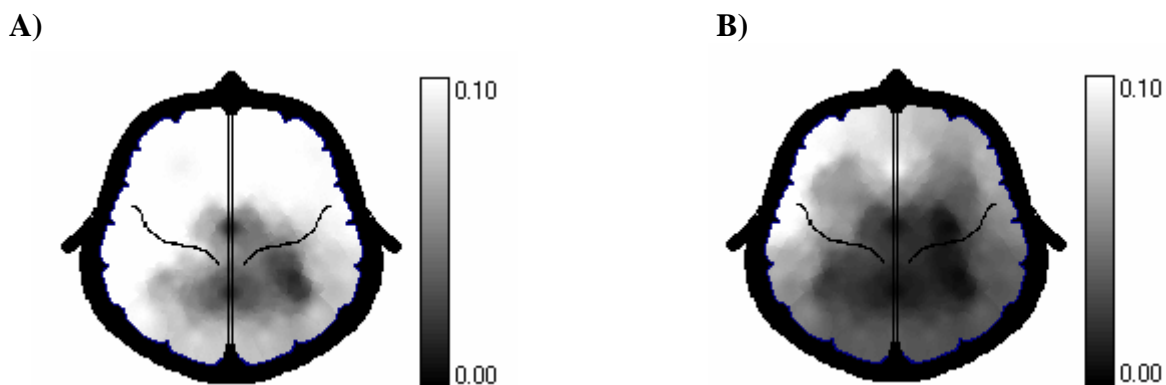
### 8.3.4 Análisis interbloque: Efectos de la edad

Los grandes promedios del componente NCC durante el sueño en los bloques de estimulación 1-5 y 20-25 en los tres grupos de lactantes de 42-50 semanas de EPC y de 51-58 semanas de EPC se muestran en la Figura 22. Los valores de las medias de amplitud y latencia de NCC se muestran en la Tabla 10. La edad de los lactantes al momento del registro no mostró diferencias significativas entre lactantes sanos, lactantes a término con LPV y lactantes prematuros con LPV de 42-50 semanas de EPC y 51-58 semanas de EPC ( $p>0.05$ ). Amplitud: La prueba de ANOVA de 3 factores mostró que la amplitud de NCC en Pz tuvo un efecto significativo de bloque [ $F(2,78)=4.78$ ;  $p=0.011$ ]: La amplitud de NCC disminuyó en el bloque 20-25 comparada con el bloque 1-5 [ $F(1,39)=7.67$ ,  $p=0.008$ ]. Las interacciones fueron significativas para grupo x bloque [ $F(4,78)=2.73$ ;  $p=0.035$ ], y grupo x bloque x edad [ $F(4,78)=2.55$ ;  $p=0.046$ ]. La prueba *post-hoc* mostró decremento significativo en la amplitud de NCC en el bloque 20-25 comparada con el bloque 1-5 en lactantes sanos de 40-48 semanas de EPC [ $F(2,10)=4.27$ ,  $p=0.043$ ] (Fig. 23 izquierda) y en lactantes sanos de 51-58 semanas de EPC [ $F(2,10)=7.03$ ,  $p=0.012$ ] (Fig. 23 derecha). Resultados similares en la amplitud de NCC se encontraron para el grupo de lactantes a término con LPV de 51-58 semanas de EPC [ $F(2,16)=4.01$ ,  $p=0.045$ ] (Fig. 24 derecha). No hubo diferencias significativas para la amplitud de NCC en lactantes a término con LPV y 42-50 semanas de EPC (Fig. 24 izquierda), lactantes prematuros con LPV y 42-50 semanas de EPC, y lactantes prematuros con LPV y 51-58 semanas de EPC ( $p>0.05$ ).

Latencia: El análisis estadístico de la latencia de NCC mostró un efecto significativo de grupo [ $F(2,39)=10.97$ ;  $p=0.001$ ]: La latencia de NCC en lactantes de 51-58 semanas de EPC fue mayor en lactantes sanos comparada con lactantes a término con LPV [ $F(1,13)=13.60$ ,  $p=0.001$ ] y, comparada con lactantes prematuros con LPV [ $F(1,11)=14.00$ ,  $p=0.001$ ]. También se observaron efectos significativos de edad [ $F(1,39)=6.86$ ,  $p=0.012$ ] y de interacción edad x grupo [ $F(2,39)=7.58$ ,  $p=0.001$ ]: La latencia de NCC fue menor en lactantes de 51-58 semanas de EPC comparada con lactantes de 42-50 semanas de EPC en lactantes a término con LPV [ $F(2,28)=7.50$ ,  $p=0.003$ ] y, en lactantes prematuros con LPV [ $F(2,30)=3.98$ ,  $p=0.029$ ].

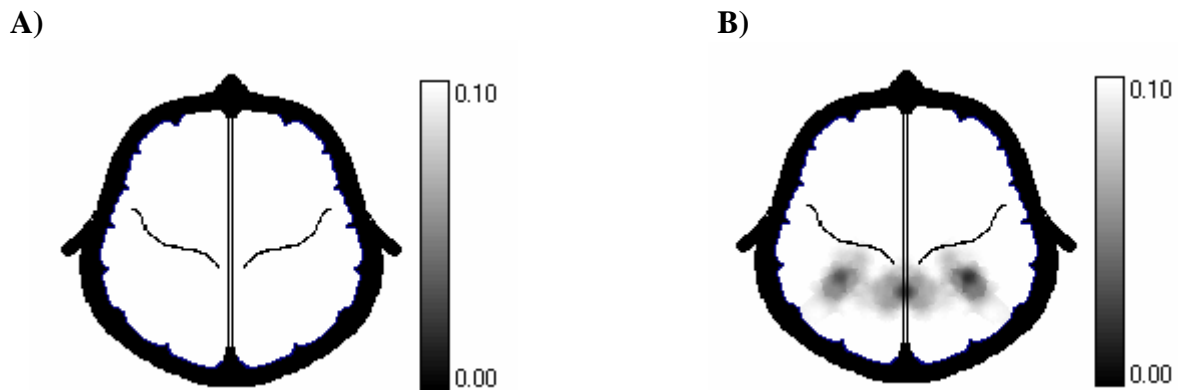


**Figura 22. Efectos de la edad: Análisis interbloque de NCC en lactantes durante el sueño.** Grandes promedios de NCC en el bloque de estimulación 1-5 (línea negra) y bloque de estimulación 20-25 (línea gris) en lactantes de 42-50 (columna izquierda) y 51-58 (columna derecha) semanas de edad post-concepcional (EPC). La habituación interbloque de NCC se observó en lactantes sanos (panel superior) y lactantes a término con LPV de 51-58 semanas de EPC (panel intermedio, lado derecho) en la derivación Pz.



**Figura 23. Efectos de la edad: Mapas de probabilidad de las diferencias de amplitud en lactantes sanos.** A) Diferencia de amplitud de NCC entre los bloques de estimulación 1-5 vs. 20-25 en lactantes sanos de 42-50 semanas de edad post-concepcional. La amplitud de NCC fue significativamente menor en el bloque 20-25 comparado con el bloque 1-5 [ $F(2,10)=4.27$ ,  $p=0.043$ ] y se observaron en las derivaciones Cz, Pz y P4. B) Diferencia de amplitud de NCC entre los bloques 1-5 vs. 20-25 en lactantes sanos de 51-58 semanas de edad post-concepcional. La amplitud de NCC fue significativamente menor en el bloque 20-25 comparado con el bloque 1-5 [ $F(2,10)=7.03$ ,  $p=0.012$ ] y se observaron en las derivaciones Cz, Pz, C4, P3 y P4.





**Figura 24. Efectos de la edad: Mapas estadísticos de probabilidad de las diferencias de amplitud en lactantes a término con LPV.** A) Diferencia de amplitud de NCC entre los bloques de estimulación 1-5 vs. 20-25 en lactantes a término con LPV de 42-50 semanas de edad post-concepcional. No se observaron diferencias significativas (ANOVA  $p > 0.05$ ). B) Diferencia de amplitud de NCC entre los bloques 1-5 vs. 20-25 en lactantes a término con LPV de 51-58 semanas de edad post-concepcional. La amplitud de NCC es significativamente menor en el bloque 20-25 comparado con el bloque 1-5 [ $F(2,16)=4.01$ ,  $p=0.045$ ] y se observan en las derivaciones Pz, P3 y P4.

**Tabla 10. Efectos de la edad: Medias de amplitudes y latencias de NCC durante el análisis interbloque en lactantes**

	Semanas de edad post-concepcional	Amplitud ( $\mu$ V)			Latencia (ms)		
		B1-5	B20-25	B1-5	B1-5	B20-25	B1-5
Sanos	42-50 (n=6)	-7.19 (6.34) <sup>a</sup>	-3.71 (2.53) <sup>a</sup>	508.67 (68.90)	475.22 (62.80)		
	51-58 (n=6)	-11.75 (5.72) <sup>b</sup>	-2.26 (1.85) <sup>b</sup>	518.39 (65.11) <sup>h,i</sup>	543.83 (71.48) <sup>j,k</sup>		
Término con LPV	42-50 (n=7)	-6.11 (6.29)	-5.33 (4.29)	496.95 (69.70) <sup>d</sup>	519.24 (63.68) <sup>e</sup>		
	51-58 (n=9)	-7.54 (6.17) <sup>c</sup>	-3.17 (2.41) <sup>c</sup>	417.63 (72.37) <sup>d,h</sup>	381.05 (76.53) <sup>e,j</sup>		
Prematuros con LPV	42-50 (n=10)	-4.71 (3.63)	-4.34 (4.54)	501.67 (55.80) <sup>f</sup>	553.27 (56.89) <sup>g</sup>		
	51-58 (n=7)	-6.46 (5.84)	-4.88 (2.12)	391.20 (67.29) <sup>f,i</sup>	418.21 (80.98) <sup>g,k</sup>		

Datos presentados como la media (desviación estándar) para los valores de NCC inducidos en Pz. B1-5=Bloques 1-5; B20-25=Bloques 20-25. Los valores con el mismo superíndice difieren significativamente ( $p < 0.05$  por la prueba de Neuman-Keuls).

## 8.4 Discusión

En varios estudios se ha reportado que el sueño no tiene influencia sobre los registros de PEVs inducidos con flash en lactantes (Ferriss et al, 1967; Ellingson, 1970; Barnet et al., 1980; Baitch & Srebro, 1990). No obstante, en estudios más recientes se reportan cambios en la latencia y amplitud de los PEVs en lactantes de acuerdo al estado de vigilia o sueño (Whyte et al., 1987; Apkarian et al., 1991; Mercuri et al., 1995; Shepherd et al., 1999; Benavente et al., 2005). Los cambios incluyen menor amplitud y mayor latencia para los componentes P2-N3 registrados en sueño comparados con el estado de vigilia. Respecto a diferencias en los PEVs entre las diferentes etapas de sueño, sólo Whyte et al. (1987) reportaron que en lactantes prematuros existen diferencias significativas en los PEVs (estimulación con diodos emisores de luz) en sueño quieto comparado con otras etapas de sueño y vigilia. Sin embargo, no se han documentado diferencias en los PEVs a flash entre sueño quieto y sueño activo en lactantes.

La influencia de las etapas de sueño en los PEs inducidos en lactantes ha sido mejor estudiada en otras modalidades sensoriales, aunque los resultados son controversiales. En la modalidad auditiva se han documentado cambios específicos entre la etapa de sueño quieto y de sueño activo para PEs (Ellingson et al., 1974; Duclaux et al., 1991) y campos magnéticos evocados (Pihko et al., 2004a), que incluyen mayores amplitudes durante el sueño quieto comparado con el sueño activo. Sin embargo, otros estudios no reportan diferencias entre las etapas de sueño tanto en campos magnéticos evocados (Lutter et al., 2004) como en componentes de los PREs auditivos tales como “Mismatch Negativity” (MMN) <sup>(7)</sup> (Martynova et al., 2003). En la modalidad somatosensorial también se han reportado cambios entre el sueño activo y el sueño quieto para los campos magnéticos evocados (Pihko et al., 2004b; Nevilainen et al., 2008).

Si bien los resultados respecto a los efectos de las distintas etapas de sueño (i.e. sueño activo y sueño quieto) en las características de los PEs inducidos en lactantes en los primeros meses de vida son controversiales –además de que han sido poco estudiados particularmente en modalidad visual- es necesario recalcar que las diferentes etapas de sueño tienen características conductuales, metabólicas

---

(7) “Mismatch Negativity” (MMN) es un componente negativo de los PREs auditivos -con topografía fronto-central y latencia entre 100 y 200 ms- que se induce por una variación discernible en un tren de estímulos repetitivos (Näätänen, 1990).

y electrofisiológicas distintas. Por lo tanto, para tener estudios más detallados, resultados mejor acotados y una menor variabilidad -además de un conocimiento más específico-, es importante para futuros trabajos delimitar la etapa de sueño en que se estudian los lactantes. En el presente estudio no se ha tomado en cuenta la etapa de sueño por las siguientes razones: (1) no se han encontrado diferencias en los PEVs inducidos con destellos luminosos (“flashes”) entre sueño activo y sueño quieto en lactantes (Apkarian et al., 1991; Mercuri et al., 1995; Shepherd et al., 1999); (2) la búsqueda de diferencias en los PEVs entre las diferentes etapas de sueño en lactantes no formó parte de los objetivos; (3) tenemos una alta probabilidad de tener una cantidad muy cercana de una y otra etapa de sueño, dado que alrededor de los 2-3 meses de edad - periodo en que fueron estudiados los lactantes- el porcentaje de sueño activo y de sueño quieto es de 50% para cada uno; y (4) debido a la dificultad de que los bebés permanecieran en la misma etapa de sueño durante todo el registro, condición fundamental para estudiar efectos de habituación en una sola etapa de sueño.

Dado que el tracto geniculo-calcarino es vulnerable cuando se presenta LPV, es frecuente que se desarrollen deficiencias visuales (Cioni et al., 1997; Lanzi et al., 1998; Jacobson et al., 2002; Ricci et al., 2006). Sin embargo, entre más severa es la LPV, mayor es la probabilidad de desarrollar deficiencias tanto visuales como motoras y/o cognitivas. Los lactantes con LPV en nuestros grupos presentaron LPV leve (69.7%) o moderada (30.3%), siendo las lesiones difusas de la materia blanca las más frecuentes. Para corroborar que las diferencias en los PEVs durante la habituación no fueran resultado de las lesiones provocadas por la LPV que pudieran afectar los circuitos visuales, una evaluación clínica de PEVs con patrón reverso fue realizada a cada lactante, y aquellos con resultados anormales (15.2%) fueron eliminados del análisis.

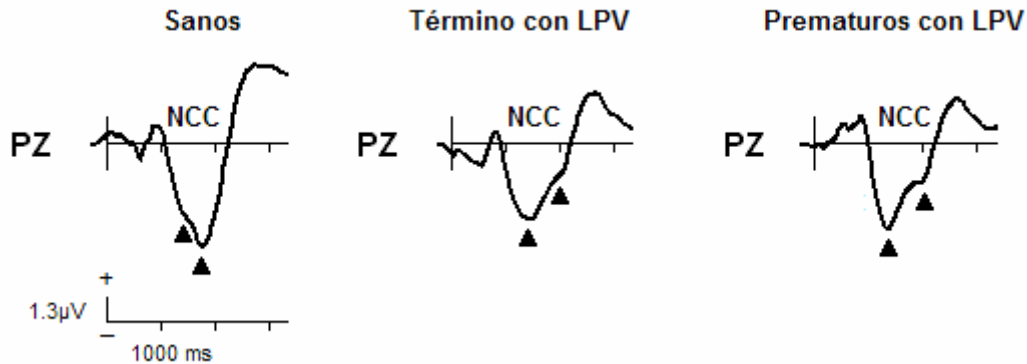
El patrón de PEVs inducidos con destellos luminosos en los tres grupos de lactantes estuvo formado por un componente P2 con topografía fronto-central, el complejo occipital N2-P2-N3, y un componente negativo central que fue el más consistente. En el estudio se refiere a este componente como NCC para distinguirlo del componente Nc, un componente negativo inducido con estímulos visuales que ha sido documentado en lactantes (Courchesne et al., 1981). Nc se induce en electrodos centrales y tiene una latencia aproximada entre 400 y 800 ms. A pesar de que Nc y NCC comparten algunas características, el hecho de que este estudio fue realizado durante el sueño y que Nc se ha propuesto como un componente que refleja algún aspecto de la atención sugiere que no se trata del mismo componente, aunque podrían estar relacionados, particularmente si Nc refleja una respuesta

de orientación automática como ha sido propuesto por algunos investigadores (ver de Haan, 2007 para una revisión). Se requieren más estudios para determinar claramente la relación entre ambos componentes.

El análisis de PEVs obtenido tras la promediación de todas las respuestas mostró diferencias significativas en la latencia de NCC entre lactantes sanos y lactantes con LPV de la misma EPC. La latencia de NCC en Pz fue mayor en lactantes sanos comparada con lactantes con LPV. Este efecto también se observó en los análisis intra e interbloque. Este resultado resulta inesperado puesto que la LPV es una lesión que afecta a la sustancia blanca y por lo tanto, es más probable la existencia de alteraciones en la velocidad de conducción que se reflejen en mayores latencias para los lactantes con LPV. Sin embargo, Karrer et al. (1998) ha sugerido que los lactantes con SD de 6 meses de edad que tardan más en habituarse pueden presentar deficiencias inhibitorias. De la misma manera, los efectos de la LPV en el cerebro en desarrollo pueden llevar a la hiper-excitabilidad de los sistemas neurales debido a la falta de inhibición cerebral. Lo anterior puede explicar que los lactantes sanos hayan presentado mayores latencias de NCC comparado con los lactantes con LPV. Otra posible razón para estas diferencias en la latencia de NCC está relacionada con la alta variabilidad de los PEVs en lactantes. La variabilidad en la latencia puede llevar a la inducción de una onda compuesta por más de un pico, por tanto, el pico de mayor amplitud para los lactantes sanos pudo haber correspondido con un pico de mayor latencia comparado con el pico máximo en lactantes con LPV (ver figura 25). Finalmente, otra posibilidad es que el componente NCC podría no ser una onda única sino una entidad multi-componente más compleja. En este caso, el pico de NCC medido en lactantes sanos pudo ser diferente al pico medido en lactantes con LPV.

En el segundo análisis, se observó que no hubo habituación intrabloque para ningún componente de los PEVs en lactantes. A pesar de que varios estudios en adultos han documentado la habituación de PREs visuales dentro de un bloque estudiando PREs de “ensayo único” (“single-trial ERPs”) en adultos (Verbaten et al., 1986; Kenemans et al., 1989), Wetter et al. (2004) no encontraron evidencia para la habituación de PREs de “ensayo único” visuales, auditivos y olfatorios. En el presente estudio, no fue evidente un decremento en la amplitud de NCC intrabloque probablemente debido a que los métodos de promediación no permiten la detección de diferencias pequeñas en la amplitud que podrían ocurrir de un ensayo a otro (Verbaten et al., 1986). El análisis intrabloque sólo mostró

las diferencias en la latencia de NCC entre lactantes sanos y lactantes con LPV que ya han sido discutidas.



**Figura 25. Forma del componente NCC inducido en lactantes.** Grandes promedios obtenidos por la promediación de todos los estímulos inducidos con bloques de estimulación fónica en lactantes sanos (panel izquierdo), lactantes a término con LPV (panel central) y lactantes prematuros con LPV (panel derecho). Se marcan con flechas los diferentes picos del componente NCC en la derivación Pz.

Además de compartir latencia y topografía similar, Nc comparte otra característica importante con NCC: Ambos muestran efectos de habituación interbloque. En el presente estudio, el análisis interbloque mostró que la habituación de PEVs está presente en lactantes sanos en los primeros tres meses de vida. El componente NCC en este grupo mostró una disminución significativa en la amplitud cuando el primer bloque de estimulación (bloque 1-5) fue comparado con los bloques de estimulación medio y tardío. Los efectos de habituación interbloque de la amplitud de NCC no se observaron en lactantes con LPV.

Respecto a la latencia, en lactantes sanos y en lactantes a término con LPV la latencia de NCC disminuyó de manera significativa ante la repetición del estímulo. Este efecto no se observó en lactantes prematuros con LPV. A pesar de que en los estudios de habituación de PREs en adultos no se han reportado diferencias en latencia (Verbaten et al., 1986; Geisler & Polich, 1994; Romero & Polich, 1996; Ravden & Polich, 1998), es posible que en lactantes en condiciones de sueño, la presentación repetida de un estímulo conlleve a la reducción en la duración del procesamiento de información, reflejado en la disminución de la latencia de NCC.

El hecho de que las diferencias en la latencia se hayan encontrado tanto en lactantes sanos como en lactantes a término con LPV, pero no en lactantes prematuros con LPV, sugiere que algunos lactantes a término con LPV se podrían estar comportando como los lactantes sanos. Más aún, en este grupo se observó una reducción no-significativa de la amplitud de NCC en el último bloque de estimulación comparado con los bloques temprano y medio, en la derivación Pz, de manera similar a los efectos observados en lactantes sanos. La posibilidad de que algunos lactantes en estos grupos estuvieran mostrando efectos de habitación de NCC nos llevó a un análisis más detallado; por lo tanto, un análisis posterior se llevó a cabo en donde los tres grupos de lactantes fueron separados por su EPC.

El análisis de los efectos de la edad en la habitación interbloque de la amplitud del componente NCC mostró que este mecanismo está presente en lactantes sanos de 42-50 y 51-58 semanas de EPC, pero sólo se observó en lactantes a término con LPV de 51-58 semanas de EPC. Más aún, los lactantes prematuros con LPV, de ambas edades, no mostraron efectos de habitación de la amplitud de NCC. Estos resultados sugieren que la habitación interbloque de la amplitud de NCC está presente desde el primer mes de vida en lactantes sanos, pero su presencia se retrasa en lactantes con LPV, siendo los lactantes prematuros los más afectados.

El análisis por edad gestacional también mostró diferencias en la latencia de NCC. Los lactantes sanos de 51-58 semanas de EPC tuvieron mayor latencia comparados con los lactantes con LPV, como ya se ha discutido. Además, se observó una reducción significativa en la latencia de NCC con el aumento de edad, únicamente en lactantes con LPV, a pesar de que el decremento en la latencia de los PEVs con el aumento de la edad gestacional ha sido documentado tanto en lactantes sanos (Kurtzberg y Vaughan, 1986; Benavente et al., 2005) como en prematuros (Tsuneishi et al., 1995; Pike et al., 1999).

## 9. DISCUSIÓN GENERAL

*I not only use all the brains that I have, but all that I can borrow.*

**Woodrow Wilson**

A lo largo de este trabajo se ha hecho énfasis en la importancia del desarrollo de herramientas de diagnóstico temprano en lactantes con factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral, tales como la prematuridad o la asfixia perinatal. En primer lugar, por el alto porcentaje de bebés que en nuestro país presentan factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral. En segundo lugar porque estos lactantes tienen mayores probabilidades de desarrollar problemas motores como la parálisis, o problemas como el retraso en el lenguaje o en el aprendizaje (Harmony, 1996). Y finalmente, porque en el caso de problemas en el aprendizaje, desgraciadamente el diagnóstico se realiza de 5 a 7 años después -en edades escolares- cuando se ha perdido la oportunidad de aplicar terapias dirigidas, aprovechando el periodo de máxima plasticidad cerebral que tiene lugar durante el primer año de vida. Si el daño cerebral se identifica en forma temprana y se inicia de inmediato el tratamiento habilitatorio se podrían evitar o disminuir las secuelas que deja este daño (Katona, 1988, 1989; Porras-Kattz y Harmony, 2007).

Como ya se ha mencionado, una de las principales alteraciones que sufren los lactantes con factores de riesgo de daño cerebral es la LPV y uno de los paradigmas más utilizados para estudiar el desarrollo cognitivo en lactantes es la habituación visual. El propósito de este estudio fue investigar si la habituación de PEVs visuales está presente en los primeros 3 meses de vida y explorar las diferencias en la habituación de PEVs visuales entre lactantes sanos y lactantes con daño cerebral. Si la habituación de PEVs está presente desde el primer mes de vida y si se observan diferencias en la habituación de los PEVs entre lactantes sanos y lactantes con daño cerebral, ello nos permitirá proponer el desarrollo de este procedimiento como una herramienta de diagnóstico temprano para el aprendizaje simple en lactantes con daño cerebral. Eventualmente, el desarrollo de terapias dirigidas hacia estas deficiencias permitirá disminuir el desarrollo de trastornos posteriores.

Para estudiar la habituación de PEVs en edades tan tempranas, se decidió examinar a los lactantes en condición de sueño, que es el estado fisiológico en que los lactantes de 1-3 meses de edad pasan el 80% de su tiempo. Dado que la habituación de PEVs ha sido ampliamente estudiada en adultos,



primero se aplicó el paradigma experimental en un grupo de diez adultos jóvenes para corroborar que efectivamente el procedimiento produce habituación. Varios estudios han reportado la habituación de PREs visuales (Pagni et al., 1964; Laurian y Gaillard, 1976; Megela y Teyler, 1979; Wastell y Kleinman, 1980a 1980b) y particularmente del componente P3 parietal (Woestenburg et al., 1981; Verbaten et al., 1986; Kenemans et al., 1988; Geisler y Polich, 1994; Romero y Polich, 1996; Ravden y Polich, 1998; Bruin et al., 2000). Más aún, las fuentes de origen para los efectos de la repetición del estímulo en P3 parecen involucrar a la corteza temporal (Bruin et al., 2000) mientras que en un estudio de tomografía por emisión de positrones, Fischer et al. (2000) reportaron que la presentación repetida de un estímulo visual complejo resulta en la disminución del flujo sanguíneo regional en la corteza visual secundaria y en la corteza temporal medial derecha, asociados al desarrollo de la habituación. En el presente estudio, se observó la habituación a lo largo de la sesión de registro (i.e. habituación interbloque) de la onda P2 central y centro-parietal bajo las condiciones experimentales presentes. No se observaron efectos de habituación intrabloque probablemente porque los métodos de promediación no permiten detectar las diferencias de amplitud de un estímulo a otro (Verbaten et al., 1986) (ver tabla 11).

Una vez establecido que el paradigma de estimulación con destellos luminosos produce habituación, se estudió el mismo grupo de adultos jóvenes bajo condiciones de sueño, durante la etapa 2 de sueño NREM, para determinar si los mecanismos de habituación están activos bajo esta condición en el sistema maduro. Los componentes tardíos de los PEVs (N120, P2) mostraron mayor latencia y P2 además mostró menor amplitud en la etapa 2 de sueño NREM comparado con el estado de vigilia. La onda P3 parietal inducida en vigilia no se observó durante la etapa 2 de sueño. De manera similar a lo que se observó en vigilia, la amplitud del componente P2 central y centro-parietal mostró efectos de habituación interbloque durante el sueño, y desde nuestro conocimiento, esta es la primera evidencia de habituación de PEVs en adultos durante la etapa 2 de sueño NREM. Estos resultados sugieren que los mecanismos neurales de la habituación visual inducida con estimulación fótica están presentes en adultos durante la etapa 2 de sueño NREM.

Es ampliamente aceptado que el cerebro dormido no está completamente desconectado del medio ambiente, y que los estímulos externos pueden ser procesados hasta cierto grado. A pesar de que la información que llega a la corteza cerebral disminuye durante el sueño –y que una reducción en el procesamiento de información es evidente- las redes neurales responsables del control del sueño y la

vigilia están activamente moduladas por las entradas sensoriales para alcanzar y mantener los estados de sueño y de vigilia (Velluti, 1997). Como se ha estudiado en la modalidad auditiva, durante el sueño, el cerebro tiene la capacidad de formar representaciones neurales en la memoria sensorial, que permiten tanto la detección automática de los cambios en los estímulos así como su evaluación (rev. en Atienza et al., 2002). El componente N1 parece estar relacionado con la extracción de las características físicas del estímulo (Näätänen y Picton, 1987; Näätänen y Winkler, 1999) mientras que MMN parece reflejar la formación de la representación del estímulo auditivo en la memoria sensorial (Näätänen, 1992; Näätänen y Winkler, 1999). Tanto N1 como MMN muestran una disminución en la amplitud desde el estado de vigilia hasta la somnolencia (Paavilainen et al., 1987). De la misma manera, el cerebro durante el sueño podría también tener la capacidad de evaluar estímulos visuales, como lo sugiere el registro de PEVs y su modulación por la presentación repetida de un estímulo luminoso durante la etapa 2 de sueño NREM. La habituación de la respuesta neural a la exposición repetida de un estímulo es un fenómeno bien documentado (Sokolov, 1960; Thompson y Spencer, 1966). Por lo tanto, la presencia de este proceso durante el sueño puede ser un mecanismo importante que participa en la inhibición del procesamiento de un estímulo que ya ha sido previamente evaluado.

Dado que los efectos de habituación fueron evidentes durante el sueño en adultos, se aplicó el paradigma de estimulación a tres grupos de lactantes durante el sueño: Lactantes sanos, lactantes a término con LPV y lactantes prematuros con LPV. Dicha estimulación induce en los tres grupos de lactantes varios componentes de los cuales un componente central con latencia aproximada de 500 ms fue el más consistente, denominado NCC. También se observó la presencia del complejo N2-P2-N3 occipital y un componente positivo, P2, con topografía fronto-central. En cuanto al patrón de PEVs, no se observaron diferencias significativas en amplitud, morfología y topografía entre los grupos de lactantes. Sin embargo, la latencia de NCC en lactantes sanos fue significativamente mayor comparada con la latencia de NCC en los lactantes con LPV. Como se menciona en la sección 8.4, las diferencias en la latencia de NCC podrían explicarse por la falta de inhibición (i.e. hiperexcitabilidad) en los lactantes con LPV, o bien por presencia de más de un pico en el componente (ver Figura 25), ya sea por la composición del mismo (i.e. que se trate de una onda formada por más de un componente) o por la alta variabilidad inter-sujeto de su latencia.

De acuerdo a lo que se esperaba, cuando se aplicó el análisis de habituación intrabloque, no se encontraron diferencias significativas en la amplitud entre grupos de estímulos (1-3 vs. 13-15). Esto significa que, de manera similar a lo que ocurre en adultos, la habituación a corto plazo no puede observarse en los PEVs en lactantes. Sin embargo, el análisis de habituación interbloque mostró que la habituación a largo plazo está presente en lactantes sanos de 1-3 meses de edad. El componente NCC mostró una disminución significativa en su amplitud cuando los primeros 5 bloques de estímulos (bloques 1-5) fueron comparados con los bloques de estimulación 10-15 y 20-25. Acompañando a esta disminución interbloque en la amplitud de NCC, se observó decremento en su latencia, sugiriendo que la presentación repetida del estímulo -en las condiciones estudiadas- conlleva a una reducción en la duración del procesamiento de información. Los otros componentes de los PEVs no mostraron cambios asociados a la habituación (ver tabla 11).

La habituación interbloque de NCC (i.e. decremento de amplitud debido a la repetición del estímulo) estuvo restringida a los lactantes sanos. Trabajos previos de Karrer et al. (1995) y Karrer et al. (1998) mostraron en los lactantes de 6 meses de edad, con Síndrome de Down, decremento más lento en los PREs visuales ante la repetición del estímulo pero muy poco o ningún decremento en la amplitud de los PREs en la derivación Fz comparado con lactantes sanos de la misma edad. Otros estudios en niños han mostrado que la habituación de PREs visuales asociada a la estimulación repetida con destellos luminosos no ocurre en niños con retraso mental (Psatta, 1981).

Dado que en los grupos de lactantes con LPV se observó disminución no significativa de la amplitud de NCC en el bloque de estimulación 20-25 comparado con el bloque 1-5, se llevó a cabo un análisis para estudiar los efectos de la edad en la habituación interbloque de NCC y determinar si algunos lactantes en estos grupos mostraban los efectos de habituación de NCC. Los resultados mostraron que los efectos de la habituación interbloque de NCC están presentes en lactantes sanos de 42-50 y de 51-58 semanas de EPC, así como en lactantes a término con LPV de 51-58 semanas de EPC. Sin embargo, este efecto no fue evidente en lactantes a término con LPV de 42-50 semanas de EPC ni en lactantes prematuros con LPV de 42-50 y 51-58 semanas de EPC. Estos resultados sugieren deficiencias en el neurodesarrollo de estos bebés. La habituación ante la presentación repetida de un estímulo es un fenómeno bien establecido en estudios perceptuales y se considera una forma básica de aprendizaje no asociativo. Por lo tanto, la deficiencia en el desarrollo de este proceso podría implicar un gran riesgo en el desarrollo cognitivo posterior, particularmente para lactantes

prematuros con LPV. Estudios en niños nacidos prematuramente han mostrado una mayor prevalencia de problemas conductuales y de aprendizaje en la edad escolar (Bhutta et al., 2002; Msall y Tremont, 2002; Aylward, 2002). Peterson et al. (2000) encontraron que el volumen cortical regional fue significativamente menor en niños prematuros, y más afectado en regiones sensorimotoras. Es posible, entonces, que las deficiencias en el desarrollo de la corteza cerebral en lactantes con LPV puedan llevar a deficiencias en el desarrollo cognitivo posterior. Ha sido establecido que la LPV en lactantes prematuros conlleva a deficiencias en el desarrollo cortical, lo que puede correlacionarse con déficits intelectuales asociados a la LPV en el lactante prematuro (Inder et al., 1999).

Como ha sugerido Karrer et al. (1998), los bebés con SD de 6 meses de edad que tardan más tiempo en mostrar los efectos de la habituación del componente Nc podrían tener deficiencias inhibitorias. De la misma manera, las deficiencias en el desarrollo de la corteza cerebral en lactantes con LPV, particularmente de redes inhibitorias, podría llevar al retraso en el desarrollo de los procesos de inhibición cerebral. Como consecuencia, la habituación se ve afectada. Esta posibilidad es apoyada por el hecho de que la habituación interbloqueo de los PEVs en lactantes no se observó en los componentes occipitales. Esto sugiere que los mecanismos de la habituación no están actuando en etapas tempranas del procesamiento sino en etapas tardías que involucran a la corteza de asociación, como la corteza prefrontal, una región relacionada con el control inhibitorio (Knight et al., 1999; Aron et al., 2004) -aunque en un estado de gran inmadurez debido a la edad de los lactantes. Más aún, se ha documentado que el componente Nc podría tener sus generadores en áreas de la corteza prefrontal y el cíngulo anterior (Reynolds y Richards, 2005).

Estos resultados sugieren que la habituación en el sistema visual es un proceso que ya está presente desde el primer mes de vida en el desarrollo normal y que la LPV afecta el desarrollo de este proceso, siendo más afectados los lactantes prematuros que los lactantes a término con daño cerebral. Lo anterior implica que los lactantes con daño cerebral presentan deficiencias en el neurodesarrollo. Esta deficiencia podría afectar el desarrollo de procesos cognoscitivos posteriores porque una de las formas más simples de aprendizaje –la habituación– no se desarrolla de manera efectiva. Más aún, no se habitúan en condiciones de sueño, un estado en donde la inhibición de información irrelevante es necesaria para evitar despertares innecesarios y permitir que el sueño sea efectivo.

**Tabla 11. Resumen de resultados**

	Componente Electrodo		Análisis de fVEPs		Análisis intrabloque		Análisis interbloque	
			<i>Entre condiciones / grupos</i>		<i>Estímulos 1-3 vs 13-15</i>		<i>Bloques 1-5 vs 20-25</i>	
			Amplitud	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud	Latencia
<b>Adultos vigilia (ojos cerrados)</b>	N75	O1	-	-	NS	NS	NS	NS
	P1	O1	-	-	NS	NS	NS	NS
	N120	Cz	-	-	NS	NS	NS	NS
	P2	Cz	-	-	NS	NS	B 20-25 < B1-5	NS
	P2	Pz	-	-	NS	NS	B 20-25 < B1-5	NS
	P3	Cz	-	-	NS	NS	NS	NS
	P3	Pz	-	-	NS	NS	NS	NS
<b>Adultos sueño (etapa 2)</b>	N75	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	P1	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	N120	Cz	NS	sueño > vigilia	NS	NS	NS	NS
	P2	Cz	NS	sueño > vigilia	NS	NS	B 20-25 < B1-5	NS
	P2	Pz	sueño < vigilia	sueño > vigilia	NS	NS	B 20-25 < B1-5	NS
<b>Lactantes sanos</b>	P2	Fz	-	-	NS	NS	NS	NS
	NCC	Cz	-	-	NS	NS	B 20-25 < B1-5	NS
	NCC	Pz	-	-	NS	NS	B 20-25 < B1-5*	B 20-25 < B1-5
	N2	O1	-	-	NS	NS	NS	NS
	P2	O1	-	-	NS	NS	NS	NS
	N3	O1	-	-	NS	NS	NS	NS
<b>Lactantes a término con LPV (T-LPV)</b>	P2	Fz	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	NCC	Cz	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	NCC	Pz	NS	T-LPV < sanos	NS	NS	B 20-25 < B1-5**	B 20-25 < B1-5
	N2	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	P2	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	N3	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Lactantes prematuros con LPV (P-LPV)</b>	P2	Fz	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	NCC	Cz	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	NCC	Pz	NS	P-LPV < sanos	NS	NS	NS	NS
	N2	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	P2	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	N3	O1	NS	NS	NS	NS	NS	NS

(\*) En lactantes de 42-50 y de 51-58 semanas de edad post-concepcional; (\*\*) En lactantes de 51-58 semanas de edad post-concepcional.

## 10. CONCLUSIONES

*All that we are is the result of what we have thought.*

**Buda**

Los mecanismos neurales de la habituación visual inducida con estimulación fónica están presentes en adultos durante la etapa 2 de sueño NREM, como sugieren los efectos de habituación interbloque encontrados para el componente P2 de los PEVs. La presencia de este proceso durante el sueño puede ser un mecanismo importante que participa en la inhibición del procesamiento de un estímulo que ya ha sido previamente evaluado.

Más aún, los mecanismos neurales de la habituación visual están presentes durante el sueño desde el primer mes de vida, dado que se encontraron efectos de habituación interbloque para el componente NCC en lactantes sanos. Sin embargo, la presencia de LPV retrasa su aparición, particularmente en lactantes prematuros.

A pesar de que se requiere un mayor número de estudios, la habituación de PEVs podría ser una herramienta poderosa para examinar el desarrollo de procesos de aprendizaje simple en los lactantes con daño cerebral desde el primer mes de vida.

Con un mayor número de estudios enfocados en el desarrollo de herramientas de diagnóstico temprano, los lactantes con riesgo pre y perinatal de daño cerebral podrían ser diagnosticados en edades más tempranas y tratados con diferentes aproximaciones terapéuticas, aprovechando la elevada plasticidad cerebral que está presente durante el primer año de vida.

## 11. PERSPECTIVAS

*The past is a source of knowledge, and the future is a source of hope.*

**Stephen Ambrose**

Este trabajo se considera un primer paso para el desarrollo de nuevos estudios enfocados en el eventual desarrollo de herramientas de diagnóstico tempranas para procesos de aprendizaje simple en lactantes con factores de riesgo pre y perinatal de daño cerebral. Dichos estudios podrían enfocarse en los siguientes lineamientos:

1. Estudiar la habituación de PEVs en lactantes prematuros con LPV para determinar la edad post-concepcional en la que ya esté presente este mecanismo.
2. Realizar estudios longitudinales sobre el desarrollo de los procesos de habituación de PEVs en lactantes sanos y lactantes con factores de riesgo de daño cerebral.
3. Explorar las diferencias de los efectos de la habituación interbloque de PEVs entre las diferentes etapas de sueño (i.e. sueño quieto y sueño activo) en lactantes.
4. Determinar si existen diferencias de género en los procesos de habituación de PEVs en lactantes.
5. Estudiar la habituación de PEVs en lactantes con otros tipos de daño cerebral (i.e. hemorragias, infartos) así como con la presencia de determinados factores de riesgo de daño cerebral (i.e. asfixia, hiperbilirrubinemia, crisis neonatales).
6. Correlacionar la presencia/ausencia de habituación de PEVs en los primeros meses de vida de los lactantes con factores de riesgo de daño cerebral con la mejoría/no-mejoría en las escalas de la terapia de neurohabilitación temprana.
7. Correlacionar la presencia/ausencia de habituación de PEVs en los primeros meses de vida con el volumen de distintas estructuras cerebrales (i.e. corteza, cuerpo calloso).
8. Correlacionar la presencia/ausencia de habituación de PEVs en los primeros meses de vida con los diferentes tipos y grados de actividad paroxística o anormal en el EEG.
9. Correlacionar la presencia/ausencia de habituación de PEVs en los primeros meses de vida con las medidas de la escala de evaluación del neurodesarrollo Bayley así como con medidas de pruebas neuropsicológicas en la infancia.

10. Realizar estudios prospectivos para analizar correlaciones entre las medidas de habituación en los primeros meses de vida con el desarrollo posterior de deficiencias en el aprendizaje.
11. Estudiar el desarrollo de procesos de habituación en otros sistemas sensoriales.
12. Estudiar el desarrollo de procesos de habituación con otras aproximaciones metodológicas: imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), espectroscopia cercana a infrarrojos (NIRS), análisis de tiempo-frecuencia-topografía del EEG, localización de fuentes, medidas conductuales, pruebas neuropsicológicas, etc.
13. Realizar estudios relacionados con el desarrollo normal y anormal de otras formas de aprendizaje simple (i.e. sensibilización, “priming”) así como de otros procesos cognitivos.
14. Desarrollar terapias dirigidas a las deficiencias tempranas en los procesos de aprendizaje simple en lactantes con factores de daño cerebral, así como terapias dirigidas a las deficiencias de otros procesos cognitivos (i.e. atención, lenguaje, memoria).

Con este panorama, insistimos en la importancia de dirigir un mayor número de estudios hacia la obtención del conocimiento sobre el cerebro humano en desarrollo en condiciones normales y anormales, así como en el desarrollo de herramientas de diagnóstico temprano y de terapias dirigidas para los lactantes con factores de riesgo pre y perinatal de daño cerebral.



## 12. PUBLICACIONES

González-Frankenberger, B., Harmony, T., Ricardo-Garcell, J., Porras-Kattz, E., Fernández-Bouzas, A., Santiago, E., Vecilla-Ramírez, G. (2008). Habituation of visual evoked potentials in healthy infants and in infants with periventricular leukomalacia. *Clin Neurophysiol*, 2008 Oct 9. [Epub ahead of print] PMID: 18848806.

González-Frankenberger, B., Harmony, T. Exploratory study of visual evoked potentials in adults during sleep. En revisión: Enviado a *Clin Neurophysiol*, 2008 Oct 30.

### 13. REFERENCIAS

- Alcaraz, V.M. (2001). Mecanismos cerebrales del aprendizaje simple y complejo. En: Texto de neurociencias cognitivas. (Eds. V.M. Alcaraz Romero y E. Gumá Díaz). Manual Moderno, México D.F. pp:143-194.
- Apkarian, P., Mirmiran, M., Tijssen, R. (1991). Effects of behavioural state on visual processing in neonates. *Neuropediatrics*, 22(2):85-91.
- Aron, A.R., Robbins, T.W., Poldrack, R.A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 8:170-177.
- Aylward, G.P. (2002). Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 8(4):234-240.
- Bastuji, H., García-Larrea, L., Franc, C., Mauguière, F. (1995). Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. *J Clin Neurophysiol*, 12(2):155-167.
- Benavente, I., Tamargo, P., Tajada, N., Yuste, V., Olivan, M.J. (2005). Flash visually evoked potentials in the newborn and their maturation during the first six months of life. *Documenta Ophthalmologica*, 110: 255-263.
- Bhutta, A.T., Cleves, M.A., Casey, P.H., Craddock, M.M., Anand, K.J. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis *JAMA*, 288(6):728-737.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 57(11):1215-1220.
- Bliss, T.V., Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2):331-356.
- Bornstein, M.H. (1985). Habituation of attention as a measure of visual information processing in human infants: Summary, systematization, and synthesis. En: *Measurement of audition and vision in the first year of postnatal life: A methodological overview*. (Eds. G. Gottlieb y N.H. Krasnegor). Norwood, NJ: Ablex, E.U.A. pp: 253-300.
- Bornstein, M.H., Benasich, A.A. (1986). Infant habituation: Assessments of individual differences and short-term reliability at five months. *Child Development*, 57: 87-99.
- Bornstein, M.H., Sigman, M.D. (1986). Continuity in mental development from infancy. *Child Development*, 57: 251-274.
- Brecelj, J. (2003). From immature to mature pattern ERG and VEP. *Doc Ophthalmol*, 107(3): 215-224.

- Bruin, K.J., Kenemans, J.L., Verbaten, M.N., Van der Heijden, A.H. (2000). Habituation: An event-related potential and dipole source analysis study. *Int J Psychophysiol*, 36 (3): 199-209.
- Caekebeke, J.F., Van Dijk, J.G., van Sweden, B. (1990). Habituation of K-complexes or event-related potentials during sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl*, 41:168-171.
- Campbell, K.B., Colrain, I.M. (2002). Event-related potential measures of the inhibition of information processing: II. The sleep onset period. *Int J Psychophysiol*, 46(3):197-214.
- Carbonell, F., Galan, L., Valdes, P., Worsley, K., Biscay, R.J., Diaz-Comas, L., Bobes, M.A., Parra, M. (2004). Random field-union intersection tests for EEG/MEG imaging. *Neuroimage*, 22:268-276.
- Carew, T.J., Kandel, E.R. (1973). Acquisition and retention of long-term habituation in *Aplysia*. *Science*, 182:1158-1160.
- Carretié, A.L., Iglesias, D.J. (1997). *Psicofisiología: Fundamentos metodológicos*. Ed. Pirámide, S.A. Madrid, España.
- Castelucci, T.J., Kandel, E.R. (1974). A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Proc. Nat. Acad. Sci*, 71: 5004-5008.
- Celesia, G.G., Kaufman, D., Cone, S. (1987). Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 68(3):161-71.
- Chaimay, B., Thinkhamrop, B., Thinkhamrop, J. (2006). Risk factors associated with language development problems in childhood-a literature review. *J Med Assoc Thai*, 89(7):1080-1086.
- Chávez, R. (2003). ¿Por qué nos interesa el neurodesarrollo neonatal e infantil? En: *Neurodesarrollo Neonatal e Infantil: Un enfoque multi-inter y transdisciplinario en la prevención del daño*. (Ed. Raquel Chávez Torres). Ed. Médica Panamericana, México, D.F.
- Chiappa, K.A. (1997). Principles of Evoked Potentials. En: *Evoked Potentials in Clinical Medicine* (Ed. Keith H. Chiappa). 3a ed. Lippincott-Raven Publishers, E.U.A. pp: 1-30.
- Christoffersen, G.R.J. (1997). Habituation: Events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. A new proposed kinetic criterion for its identification. *Progress in Neurobiology*, 53:45-66.
- Cioni, G., Fazzi, B., Coluccini, M., Bartalena, L., Boldrini, A., van Hof-van Duin, J. (1997). Cerebral visual impairment in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*, 17(4):331-338.
- Coenen, A.M. (1998). Neuronal phenomena associated with vigilance and consciousness: from cellular mechanisms to electroencephalographic patterns. *Conscious Cogn*, 7(1):42-53.

- Colrain, I.M., Campbell, K.B. (2007). The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Med Rev*, 11(4):277-293.
- Corsi, M. (2001). Funciones ejecutivas de los lóbulos frontales y ensoñaciones. En: *Texto de Neurociencias Cognitivas* (Eds. Alcaraz Romero, V.M. y Gumá Díaz, E.). Manual Moderno, México D.F. pp: 307-330.
- Coull, J.T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: Insights from Electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, 55:343 – 361.
- Courchesne, E., Ganz, L., Norcia, A.M. (1981). Event-related brain potentials to human faces in infants. *Child Development*, 52: 804-811.
- deBoer, T., Scott, L.S., Nelson, C.A. (2007). Methods for acquiring and analyzing infant event-related potentials. En: *Infant EEG and Event-Related Potentials* (ed. M. de Haan). Psychology Press, East Sussex, UK, pp: 5-37.
- de Haan, M., Nelson, C.A. (1999). Brain activity differentiates face and object processing in 6-month-old infants. *Dev Psychol* 35(4): 1113-21.
- de Haan, M., Wyatt, J.S., Roth, S., Vargha-Khadem, F., Gadian, D., Mishkin, M. (2006). Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci*, 9(4):350-358.
- de Haan, M. (2007). Visual attention and recognition memory in infancy. En: *Infant EEG and Event-Related Potentials* (ed. M. de Haan). Psychology Press, East Sussex, UK, pp: 101-143.
- DeLoache, J.S. (1976). Rate of habituation and visual memory in infants. *Child Development*, 47: 145-154.
- Donchin, E. (1981). Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, 18: 493-513.
- Donchin, E., Coles, M.G.H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *The Behavioral and Brain Sciences*, 11: 355-372.
- Fantz, R.L. (1972). Pattern vision in young infants. *Psychol Rev* 8: 43-47.
- Fawer, C.L., Calame, A. (1991). Significance of ultrasound appearances in the neurological development and cognitive abilities of preterm infants at 5 years. *Eur J Pediatr*, 150(7):515-520
- Fazzi, E., Orcesi, S., Caffi, L., Ometto, A., Rondini, G., Telesca, C., Lanzi, G. (1994). Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*, 25(3):134-139.
- Feldman, H.M., Evans, J.L., Brown, R.E., Wareham, N.L. (1992). Early language and communicative abilities of children with periventricular leukomalacia. *Am J Ment Retard*, 97(2):222-234.

- Fischer, H., Furmark, T., Wik, G., Fredrikson, M. (2000). Brain representation of habituation to repeated complex visual stimulation studied with PET. *Neuroreport*, 11(1):123-126.
- Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., Mazziota, J.C. (1997). *Human brain function*. Academic Press, San Diego, California. pp 201-230.
- Galán, L., Biscay, R., Rodríguez, J.L., Pérez-Arevalo, M.C., Rodríguez, R. (1997). Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations or permutation tests. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 102: 240-247.
- Gardner, M.R. (2005). Outcomes in children experiencing neurologic insults as preterm neonates. *Pediatr Nurs*, 31(6):451-456.
- Geisler, M.W., Polich, J. (1994). P300 habituation from visual stimuli? *Physiol Behav*, 56: 511-516.
- Gregori, B., Pro, S., Bombelli, F., La Riccia, M., Accornero, N. (2006). Vep latency: sex and head size. *Clin Neurophysiol*, 117(5):1154-1157.
- Griffin, J.P. (1963). The role of the frontal areas of the cortex upon habituation in man. *Clin Sci*, 24:127-134.
- Griffin, J.P., Pearson, J.A. (1968). Habituation of the flexor reflex in the rat. *J Physiol*, 190(2):3P-5P.
- Gross, R. (1998). Atención. En: *Psicología: La ciencia de la mente y la conducta*. Ed. Manual Moderno. 2da. Edición. México, D.F.
- Hack, M., Taylor, H.G., Klein, N., Eibken, R., Schatschneider, C., Mercuri-Minich, N. (1994). School-age outcome in children with birth weights under 750 g. *New Engl J Med*, 331: 753-759.
- Harmony, T. (1996). Factores que inciden en el desarrollo del sistema nervioso del niño. En: Corsi, C. M. (1996). *Aproximaciones a las neurociencias de la conducta*. México. Facultad de Psicología. Pp. 213-234.
- Harvey, D., Prince, J., Bunton, J., Parkinson, C., Campbell, S. (1982). Abilities of children who were small-for-gestational-age babies. *Pediatrics*, 69: 296-300.
- Hillyard, S.A., Hink, R.F., Schwent, V.L., Picton, T.W. (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 182: 177-180.
- Hillyard, S.A., Mangun, G.R., Woldorff, M.G., Luck, S.J. (1995). Neural systems mediating selective attention. En: *The Cognitive Neurosciences* (Ed. M.S. Gazzaniga). Cambridge, M.A: MIT Press, E.U.A. pp: 665-681.
- Hinde, R.A. (1970). Behavioural habituation. En: *Short-term changes in neural activity and behaviour* (Eds. G. Horn y R.A. Hinde). Cambridge University Press, U.K. pp: 3-40.

- Horowitz, E.D., Paden, L., Bhana, K. Y Self, P. (1972). An infant-control procedure for studying infant visual fixations. *Dev Psychol*, 7: 90-100.
- Inder, T.E., Huppi, P.S., Warfield, S., Kikinis, R., Zientara, G.P., Barnes, P.D., Jolesz, F., Volpe, J.J. (1999). Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol*, 46(5):755-760.
- INEGI (2003): Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. México. Población con discapacidad. <http://www.inegi.gob.mx>
- Jacobson, L., Ek, U., Fernell, E., Flodmark, O., Broberger, U. (1996). Visual impairment in preterm children with periventricular leukomalacia--visual, cognitive and neuropaediatric characteristics related to cerebral imaging. *Dev Med Child Neurol*, 38(8):724-735.
- Jacobson, L., Ygge, J., Flodmark, O., Ek, U. (2002). Visual and perceptual characteristics, ocular motility and strabismus in children with periventricular leukomalacia. *Strabismus*, 10(2):179-183.
- Johnen, M. (1987). The sleeping rat shows signs of orienting response to neutral stimuli. *Psychophysiol*, 24(1):104-111.
- Johnen, M., Schnitzler, H.U. (1989). Effects of a change in tone frequency on the habituated orienting response of the sleeping rat. *Psychophysiol*, 26(3):343-351.
- Kakigi, R., Naka, D., Okusa, T., Wang, X., Inui, K., Qiu, Y., Tran, T.D., Miki, K., Tamura, Y., Nguyen, T.B., Watanabe, S., Hoshiyama, M. (2003). Sensory perception during sleep in humans: a magnetoencephalographic study. *Sleep Med*, 4(6):493-507.
- Kandel, E.R., Burnelli, M., Byrne, J., Castellucci, V. (1976). A common presynaptic locus for the synaptic changes underlying short-term habituation and sensitization of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 40: 465-482.
- Kaneda, Y., Nakayama, H., Kagawa, K., Furuta, N., Ikuta, T. (1996). Sex differences in visual evoked potential and electroencephalogram of healthy adults. *Tokushima J Exp Med.*, 43(3-4):143-57.
- Karrer, R., Wojtascek, Z., Davis, M.G. (1995). Event-related potentials and information processing in infants with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard*, 100:146-159.
- Karrer, J.H., Karrer, R., Bloom, D., Chaney, L., Davis, R. (1998). Event-related brain potentials during an extended visual recognition memory task depict delayed development of cerebral inhibitory processes among 6-month-old infants with Down syndrome. *Int J Psychophysiol*, 29: 167-200.
- 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". Edit. Grune & Stratton. pp:121-144.

- Katona F. (1989) Clinical neuro-developmental diagnosis and treatment. En: "Challenge to developmental paradigms: implication for theory, assessments and treatment". (pp. 167-186) Laurence Erlbaum Ass. Hillsdale, New Jersey. pp:167-186.
- Kenemans, J.L., Verbaten, M.N., Sjouw, W., Slangen, J.L. (1988). Effects of task relevance on habituation of visual single-trial ERPs and the skin conductance orienting response. *Int J Psychophysiol*, 6(1):51-63.
- Kinney, H.C. (2006). The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: A review. *Semin Perinatol*, 30(2):81-8.
- Klein, M., Kandel, E.R. (1980). Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 6912-6916.
- Knight, R.T., Staines, W.R., Swick, D., Chao, L.L. (1999). Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol (Amst)*, 101:159-178.
- Kok, A. (1997). Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: A review and synthesis. *Biological Psychology*, 45:19-56.
- Krägeloh-Mann, I., Petersen, D., Hagberg, G., Vollmer, B., Hagberg, B., Michaelis, R. (1995). Bilateral spastic cerebral palsy-MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol*, 37(5):379-97.
- Lammers, W.J., Badia, P. (1989). Habituation of P300 to target stimuli. *Physiol Behav*, 45(3):595-601.
- Lanzi, G., Fazzi, E., Uggetti, C., Cavallini, A., Danova, S., Egitto, M.G., Ginevra, O.F., Salati, R., Bianchi, P.E. (1998). Cerebral visual impairment in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*, 29(3):145-150.
- Laurian, S., Gaillard, J.M. (1976). Habituation of visually evoked responses in man: a study of its time course. *Neuropsychobiol*, 2(5-6):297-306.
- Leonard, C.H. (1988). High-risk infant follow-up programs. En: *Pediatric care of the ICN graduate* (Ed. R.A. Ballard). Philadelphia: W.B. Saunders Company. pp: 17-23.
- Levy F., Barr, C., Sunohara, G. (1998). Directions of aetiologic research on attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 32(1):97-103.
- Lew, G.S., Polich, J. (1993). P300, habituation, and response mode. *Physiol Behav*, 53: 111-117.
- Lin, E., Polich, J. (1999). P300 habituation patterns: individual differences form ultradian rhythms. *Percept Mot Skills*, 88: 1111-1125.
- Lutter, W.J., Wakai, R.T., Maier, M.M., Baryshnikov, B.V. (2004). MEG sleep pattern dependence of auditory evoked fields in young infants. *Neurol Clin Neurophysiol*, 30;2004:77.

- Mañeru, C., Junqué, C. (2002). Cognitive deficit in perinatal asphyxia. *Rev Neurol*, 34(12):1171-1177.
- Martynova, O., Kirjavainen, J., Cheour, M. (2003). Mismatch negativity and late discriminative negativity in sleeping human newborns. *Neurosci Lett*, 10;340(2):75-78.
- McCall, R.B. (1979). The development of intellectual functioning in infancy and the prediction of later IQ. En: *Handbook of infant development*. (Ed. J.D. Osofsky). New York: Wiley, E.U.A. pp: 707-740.
- McCall R.B., Carriger, M.S. (1993). A Meta-analysis of infant habituation and recognition memory performance as predictors of later IQ. *Child Development*, 64: 57-79.
- Megela, A.L., Teyler, T.J. (1979). Habituation and the human evoked potential. *J Comp Physiol Psychol*, 93(6):1154-70.
- Miller, D.J., Ryan, E.B., Aberger, E., McGuire, M.D., Short, E.J. y Kenny, D.A. (1979). Relationships between assessments of habituation and cognitive performance in the early years of life. *Int J Behav Dev*, 2: 159-170.
- Mitchell, K.W., Howe, J.W., Spencer, S.R. (1987). Visual evoked potentials in the older population: age and gender effects. *Clin Phys Physiol Meas.*, 8(4):317-24.
- Msall, M.E., Tremont, M.R. (2002). Measuring functional outcomes after prematurity: developmental impact of very low birth weight and extremely low birth weight status on childhood disability. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 8(4):258-272.
- Mulas, F., Smeyers, P., Tellez de Meneses, M., Menor, F. (2000). Periventricular leukomalacia: neurological and radiological sequelae and long term neuropsychological repercussions. *Revista de Neurología*; 31(3):243-252.
- Näätänen, R. (1992). *Attention and brain function*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Näätänen, R., Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiol* 24:375-425.
- Näätänen, R., Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 125:826-859.
- Nelson, C.A., Monk, C.S. (2001). The use of event-related potentials in the study of cognitive development. En: *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (Eds. Charles A. Nelson y Monica Luciana) Ed. MIT Press, E.U.A. pp 125-136.
- Niiyama, Y., Fujiwara, R., Satoh, N., Hishikawa, Y. (1994). Endogenous components of event-related potential appearing during NREM stage 1 and REM sleep in man. *Int J Psychophysiol*, 17(2):165-174



- Nikkel, L., Karrer, R.S. (1994). Differential effects of experience on the ERP and behavior of 6-month-old infants: Trends during repeated stimulus presentations. *Dev Neuropsychol*, 10: 1-11.
- Ohgi, S., Akiyama, T., Fukuda, M. (2005). Neurobehavioural profile of low-birthweight infants with cystic periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*, 47(4):221-228.
- Okusa, T., Kakigi, R. (2002). Structure of visual evoked magnetic field during sleep in humans. *Neurosci Lett*, 9;328(2):113-116.
- Otero, G. (2001). Ontogenia y maduración del electroencefalograma. En: *Texto de Neurociencias Cognitivas* (Eds. Alcaraz Romero, V.M. y Gumá Díaz, E.). Manual Moderno, México D.F. pp: 371-394.
- Pagni, C.A., Ettore, G., Marossero, F., Infuso, L., Cassinari, V. (1964). Primary visual potentials in man during repetitive photic stimulation. *Experientia*, 20(11):641-643.
- Pan, J., Takeshita, T., Morimoto, K. (2000). P300 habituation from auditory single-stimulus and oddball paradigms. *Int J Psychophysiol*, 37(2):149-153.
- Parra, L., Reyes, J. (2003). Períodos críticos del desarrollo del sistema nervioso central. En: *Neurodesarrollo Neonatal e Infantil: Un enfoque multi-inter y transdisciplinario en la prevención del daño*. (Ed. Raquel Chávez Torres). Ed. Médica Panamericana, México, D.F.
- Paavilainen, P., Cammann, R., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M., Näätänen, R. (1987). Event-related potentials to pitch change in an auditory stimulus sequence during sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl*, 40:246-255.
- Peterson, B.S., Vohr, B., Staib, L.H., Cannistraci, C.J., Dolberg, A., Schneider, K.C., Katz, K.H., Westerveld, M., Sparrow, S., Anderson, A.W., Duncan, C.C., Makuch, R.W., Gore, J.C., Ment, L.R. (2000). Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*, 284(15):1939-1947.
- Pike, A.A., Marlow, N., Reber, C. (1999). Maturation of the flash visual evoked potential in preterm infants. *Early Hum Dev*, 54:215-222.
- Plihal, W., Weaver, S., Mölle, M., Fehm, H.L., Born, J. (1996). Sensory processing during early and late nocturnal sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 99(3):247-256.
- Poblano, A. (2003). Exámenes neurofisiológicos auxiliares en el diagnóstico del daño neurológico temprano. En: *Detección y Estimulación Tempranas del Niño con Daño Neurológico* (Ed. Adrián Poblano) Ed. Editores de Textos Mexicanos, México, D.F. pp: 101-130.
- Porras-Kattz E., 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*; 64:125-135.

- Psatta, D.M. (1981). Visual evoked potential habituation in mental deficiency. *Biol Psychiatry*, 16(8):729-740.
- Ravden, D., Polich, J. (1998). Habituation of P300 from visual stimuli. *Int J Psychophysiol*, 30(3):359-365.
- Ravden, D., Polich, J. (1999). On P300 measurement stability: habituation, intra-trial block variation, and ultradian rhythms. *Biol Psychol*, 51: 59-76.
- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject. Rechtschaffen & Kales (Eds.). US Government Printing Office, National Institute of Health Publication, Washington DC.
- Rechtschaffen, A., Siegel. (2001). Sueño y ensoñaciones. En: *Principios de Neurociencia*. 4ta. Edición. (Eds. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M.). McGraw-Hill Interamericana, pp: 936-947.
- Reynolds, G.D., Richards, J.E. (2005). Familiarization, attention, and recognition memory in infancy: An event-related potential and cortical source localization study. *Dev Psychol*: 41(4): 598-615.
- Rezaie, P., Dean, A. (2002). Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathol*, 22(3):106-132.
- 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., Mercuri, E. (2006). Thalamic atrophy in infants with PVL and cerebral visual impairment. *Early Hum Dev*, 82(9):591-595.
- Ridderinkhof, K.R., van der Stelt, O. (2000). Attention and selection in the growing child: views derived from developmental psychophysiology. *Biol Psychol*, 54: 55-106.
- Riksen-Walraven, J.M. (1978). Effects of caregiver behavior on habituation rate and self-efficacy in infants. *Int J Behav Dev*, 1:105-130.
- Rivas P. (2003). La plasticidad cerebral. En: *Neurodesarrollo Neonatal e Infantil: Un enfoque multi-inter y transdisciplinario en la prevención del daño*. (Ed. Raquel Chávez Torres). Ed. Médica Panamericana, México, D.F.
- Rodin, E.A.; Grisell, J.L.; Gudobba, R.D.; and Zachary, G. (1965). Relationship of EEG background rhythms to photic evoked responses. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 19:301-304.
- Romero, R., Polich, J. (1996). P3(00) habituation from auditory and visual stimuli. *Physiol Behav*, 59: 517-522.
- Rugg, M.D., Coles, M.G.H. (1995). *Electrophysiology of Mind: Event-Related Potentials and Cognition*. Oxford Psychology Series. Oxford University Press, U.K.

- Saigal, S., Szatmari, P., Rosenbaum, P., Campbell, D., King, S. (1991). Cognitive abilities and school performance of extremely low-birth weight children and matched term control children at age 8 years: A regional study. *J Pediatrics*, 118:751-760.
- Salisbury, D., Squires, N.K., Ibel, S., Maloney, T. (1992). Auditory event-related potentials during stage 2 NREM sleep in humans. *J Sleep Res*, 1(4):251-257.
- Shagass, C., Schwartz, M. (1965). Visual cerebral evoked response characteristics in a psychiatric population. *Am J Psychiatry*, 121:979-987.
- Shepherd, A., Saunders, K., McCulloch, D. (1999). Effect of sleep state on the flash visual evoked potential. A case study. *Doc Ophthalmol*, 98(3):247-256.
- Sokolov, E.N. (1960). Neuronal models and the orienting reflex. En: *The central nervous system and behavior*. (Ed. M.A.B. Brazier). New York: Josiah Macey, jr foundation, E.U.A., pp: 187-276.
- Spencer, T.J., Biederman, J., Wilens, T.E., Faraone, S.V. (2002). Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 12:3-9.
- Steffensen, S.C., Ohran, A.J., Shipp, D.N., Hales, K., Stobbs, S.H., Fleming, D.E. (2008). Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision Res*, 48(7):917-25.
- Tamis-LeMonde, C.S., Bornstein, M.H. (1989). Habituation and maternal encouragement of attention in infancy as predictors of toddler language, play, and representational competence. *Child Development*, 60:738-751.
- Thompson, R.F., Spencer, W.A. (1966). Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev*, 73: 16-43.
- van Sweden, B., van Dijk, J.G., Caekebeke, J.F. (1994). Auditory information processing in sleep: habituation to repetitive stimuli. *Neuropsychobiol*, 30(2-3):143-147.
- Velluti, R.A. (1997). Interactions between sleep and sensory physiology. *J Sleep Res*, 6(2):61-77.
- Verbaten, M.N., Roelofs, J.W., Sjouw, W., Slangen, J.L. (1986). Habituation of early and late visual ERP components and the orienting reaction: The effect of stimulus information. *Int J Psychophysiol*, 3:287-298.
- Volpe, J.J. (1998). Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol*, 5(3):135-151.
- Volpe, J.J. (2001). Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*, 50(5):553-562.
- Volpe, J.J. (2003). Cerebral white matter injury of the premature infant—more common than you think. *Pediatrics*, 112:176-180.

Volpe, J.J. (2005). Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. *Pediatrics*, 116(1):221-225.

Wastell, D.G., Kleinman, D. (1980a). Fast habituation of the late components of the visual evoked potential in man. *Physiol Behav*, 25(1):93-97.

Wastell, D.G., Kleinman, D. (1980b). Potentiation of the habituation of human brain potentials. *Biol Psychol*, 10(1):21-29.

Woestenburg, J.C., Verbaten, M.N., Slangen, J.L. (1981). The influence of information on habituation of the "Wiener" filtered visual event related potential and the skin conductance reaction. *Biol Psychol*, 13:189-201.

Zappitelli, M., Pinto, T., Grizenko, N. (2001). Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*, 46(6):542-548.

## ANEXOS

**ANEXO 1****CARTA CONSENTIMIENTO**

**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**Campus UNAM Juriquilla, Querétaro**

**Fecha.**

**CARTA CONSENTIMIENTO**

He sido informado(a) y estoy enterado(a) sobre el objetivo y protocolo del estudio “Habitación de potenciales evocados visuales en lactantes sanos y lactantes con daño cerebral” cuya responsable es la alumna de doctorado Berta G. González Frankenberger.

Dicho estudio comprende un registro electrofisiológico con duración aproximada de 15 minutos. Durante el registro, el bebé deberá estar dormido(a) y recibirá una serie de estímulos visuales (destellos) emitidos por una lámpara estroboscópica ubicada a 60 cm de los ojos del bebé. El procedimiento no es invasivo y es completamente seguro dado que no causa daño o lesiones. Asimismo, el procedimiento no otorga beneficio alguno.

A través de la presente doy mi consentimiento para que mi hijo(a): \_\_\_\_\_

participe en el estudio “Habitación de potenciales evocados visuales en lactantes sanos y lactantes con daño cerebral”.

**Nombre completo.**

**Firma.**

## ANEXO 2

### Evaluaciones clínicas

#### *1) Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC)*

Se obtuvieron a través de la rarefacción monoaural con estímulos auditivos de chasquido o “clicks”. Se efectuaron en una sesión independiente y fueron obtenidos y analizados por un especialista que posteriormente informó sobre los resultados estableciendo si éstos fueron normales o anormales para cada uno de los lactantes que participaron en el presente estudio.

#### *2) Potenciales evocados visuales (PEVs)*

Se obtuvieron con estímulos visuales de patrón reverso en condiciones de vigilia también en una sesión independiente. Fueron realizados por un especialista que informó sobre los resultados normales o anormales para cada uno de los lactantes.

#### *3) Evaluación Neuropediátrica*

Fue llevada a cabo por una especialista. Una evaluación normal fue considerada a través del historial clínico (anexo 3) con ausencia de factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral así como la ejecución normal de movimientos y reflejos que el lactante debería de presentar de acuerdo a su edad. Una evaluación anormal incluyó la presencia de factores de riesgo de daño cerebral y la ausencia de movimientos y/o reflejos característicos de la edad de cada uno de los lactantes evaluados.

#### *4) Imagen de resonancia magnética (IRM)*

En una sesión independiente, los lactantes fueron sometidos a la obtención de IRM craneal en condiciones de sueño. Los estudios obtenidos fueron evaluados por un especialista que informó sobre la presencia o ausencia de lesiones. Una IRM normal fue considerada cuando no se observó algún tipo de alteración estructural. Los lactantes cuya IRM presentaba alguna lesión distinta a LPV no fueron considerados para el presente estudio. La LPV fue diagnosticada como severa, moderada o leve de acuerdo a los criterios del especialista.

### 5) *Electroencefalograma (EEG)*

El EEG clínico fue obtenido en la misma sesión y antes de la obtención de los PEVs visuales. Se registraron 20 minutos para la evaluación clínica del EEG en condiciones de sueño. Los registros fueron posteriormente analizados por una especialista que informó sobre las condiciones normales (de acuerdo a las características que el EEG debe presentar en lactantes de 1-3 meses de edad) o anormales (caracterizado por la presencia de actividad lenta y/o paroxística).



## ANEXO 3

## EVALUACIÓN NEUROPEDIÁTRICA: HISTORIA CLÍNICA

Fecha de elaboración: dd/mm/aa

## 1. FICHA DE IDENTIFICACION:

**DATOS DEL BEBÉ:**

Nombre: \_\_\_\_\_ Sexo: fem \_\_\_\_\_ masc \_\_\_\_\_

Edad : \_\_\_\_\_ meses (rnpt : \_\_\_\_\_ segc) Fecha de nacimiento: dd/mm/aa

Religión: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento : \_\_\_\_\_

Lugar de residencia : \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

**DATOS DE LA MADRE:**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Trabaja: no \_\_\_\_\_

si \_\_\_\_\_ ¿Quién cuida al niño mientras trabaja? \_\_\_\_\_

**DATOS DEL PADRE:**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Ecolaridad: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_ Ingreso per capita: \_\_\_\_\_

## 2. PADECIMIENTO ACTUAL:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 3. ANTECEDENTES PERINATALES:

- Manejo en incubadora (días eih) \_\_\_\_\_
- Asistencia respiratoria: Oxígeno ambiental \_\_\_\_\_ casco cefálico \_\_\_\_\_
- AVM iii \_\_\_\_\_ HIC ( grado) \_\_\_\_\_ Apneas \_\_\_\_\_
- Sepsis neonatal \_\_\_\_\_ Neuroinfección \_\_\_\_\_ Crisis convulsivas neonatales \_\_\_\_\_
- Uso de antibióticos \_\_\_\_\_ Aminoglucósidos \_\_\_\_\_

- Ictericia/ hiperbilirrubinemia (niveles maximos de bilirrubinas) \_\_\_\_\_
- Fototerapia \_\_\_\_\_ Trastornos metabólicos \_\_\_\_\_
- Exanguinotransfusión \_\_\_\_\_ Estancia en ucín/cunero patológico \_\_\_\_\_
- Malformaciones congénitas \_\_\_\_\_

#### 4. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

Déficit mental	
Enf Neuromuscular	
Trast de Aprendizaje	
Hipoacusia familiar	
HTA	
DM	
Alergias	
Epilepsia	
Cáncer	
Otros	

#### 5. ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

- Edad materna al momento de la concepción \_\_\_\_\_
- CPN regular \_\_\_\_\_ irregular \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ p \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ c \_\_\_\_\_
- Amenaza de aborto \_\_\_\_\_ Amenaza de parto prematuro \_\_\_\_\_
- Edad gestacional al nacimiento \_\_\_\_\_
- Cerclaje cervicouterino \_\_\_\_\_ Placenta previa \_\_\_\_\_
- Infeccion de vías aereas superiores \_\_\_\_\_ Cervicovaginitis \_\_\_\_\_
- Desnutrición materna \_\_\_\_\_ DPPNI \_\_\_\_\_ RPM \_\_\_\_\_
- Uso de medicamentos durante el embarazo: no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
¿Cuáles? \_\_\_\_\_
- Toxemia del embarazo \_\_\_\_\_ Diabetes gestacional \_\_\_\_\_
- Polihidramnios \_\_\_\_\_ Oligohidramnios \_\_\_\_\_
- Otras enfermedades \_\_\_\_\_
- Tabaquismo \_\_\_\_\_ Alcoholismo \_\_\_\_\_ Farmacodependencia \_\_\_\_\_
- IVU \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

**PARTO:**

- Espontáneo \_\_\_\_\_ Inducido \_\_\_\_\_ Atendido en medio hospitalario \_\_\_\_\_
- Empírica \_\_\_\_\_ Fortuito \_\_\_\_\_ Duración de trabajo de parto efectivo \_\_\_\_\_ hs  
Eutócico \_\_\_\_\_ Distócico \_\_\_\_\_
- Maniobra de kristeller \_\_\_\_\_ Aplicación de forceps \_\_\_\_\_  
Otro \_\_\_\_\_
- Cesárea: \_\_\_\_\_ Programada \_\_\_\_\_ DCP \_\_\_\_\_ RPM \_\_\_\_\_ hs

**SUFRIMIENTO FETAL:**

- Agudo \_\_\_\_\_ Bradicardia \_\_\_\_\_ Taquicardia \_\_\_\_\_
- Variaciones en la frecuencia cardíaca fetal \_\_\_\_\_
- Pruebas de bienestar fetal \_\_\_\_\_ Anestesia: BPD \_\_\_\_\_ general \_\_\_\_\_
- Características del líquido amniótico: Claro \_\_\_\_\_ Meconial \_\_\_\_\_
- Maniobras de reanimación habituales \_\_\_\_\_ Laringoscopia \_\_\_\_\_  
Fármacos/masaje /cardioversión \_\_\_\_\_
- Apgar: \_\_\_\_/ \_\_\_\_ Peso al nacer: \_\_\_\_\_ kg pc \_\_\_\_\_ talla \_\_\_\_\_ llanto/  
respiración inmediatos \_\_\_\_\_ tardíos \_\_\_\_\_ cianosis \_\_\_\_\_

**6. ALIMENTACION:**

Destete	
Ablactación	
<b>DIETA ACTUAL:</b>	
Seno materno	
Sucedaneo lm	
Papillas	
Picados	
Dieta familiar	

**7. LENGUAJE:**

Baluceo	
Palabras sueltas	
Frases de 2-3 palabras	
Onomatopeyas	
Reconocim esq corp	

**8. DESARROLLO PSICOMOTRIZ:**

Seguimiento visual	
Seguimiento auditivo	
Sostén cefalico	
Control ojo mano boca	
Control de tronco	
Gateo	
Sedestacion	
Bipedestacion	
Deambulacion	

**9. SUEÑO**

NML	
Trastorno de sueño	

**10. VACUNACION:**

Al corriente \_\_\_\_\_ Incompleto \_\_\_\_\_ Sin iniciar \_\_\_\_\_