



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFFECTOS CONDUCTUALES Y NEUROFISIOLÓGICOS DE LA RESTRICCIÓN DE
CRECIMIENTO FETAL TARDÍA EN EL NEONATO**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

M en C. VANIA ROCÍO ALDRETE CORTEZ

Tutor Principal:

Dra. María Lourdes Schnaas y Arrieta. Programa de Maestría y Doctorado en Psicología

Jurados:

Tutor adjunto: Dr. Oscar Vladimir Orduña Trujillo. Facultad de Psicología, UNAM

Tutor externo: Dra. María del Carmen Sánchez Pérez. Programa de Maestría y Doctorado
en Psicología

Jurado A: Dr. Armando Mansilla Olivares. Programa de Maestría y Doctorado en
Psicología

Jurado B: Dr. Paul Carrillo Mora. Programa de Maestría y Doctorado en Psicología

México, DF. Febrero, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Psicología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Vania Rocio Aldrete Cortez, cuyo título es: “Efectos conductuales y neurofisiológicos de la Restricción de crecimiento fetal tardía en el neonato” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Doctor en Psicología (Neurociencias de la conducta) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. _____

Secretario (Tutor)

Dr. _____

Vocal

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

Resumen

Antecedentes. Se reconoce ampliamente que la RCF tardía afecta el desarrollo cognitivo del sujeto. Estas alteraciones son detectadas hasta la etapa escolar.

Objetivo. Analizar si la restricción de crecimiento fetal (RCF) tardía altera las capacidades regulatorias del neonato y si es posible detectarlo en la escala de conductas neonatales de Brazelton (NBAS) y los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC).

Método: Se realizó el diagnóstico de fetos con RCF o sanos durante la gestación. Después del nacimiento, al mes de edad corregida se registraron PEATC, NBAS y variables control.

Resultados: El grupo de RCF tardía estuvo constituido por 17 neonatos y el grupo control por 14. En la subescala de rango del estado de NBAS, la cual evalúa la regulación del estado conductual, se encontraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables de los PEATC, ni en las variables control. No se observó asociación significativa entre el NBAS y los PEATC.

Conclusión: Esta investigación demostró que la RCF tardía tiene efecto adverso en la regulación del estado conductual, evaluado en la NBAS; pero posiblemente no afecta los PEATC. Se propone que las capacidades regulatorias en la etapa neonatal tienen un rol primario en las dificultades cognitivas sutiles que se presentan a largo plazo, en la mayoría de los niños que padecieron RCF tardía.

Summary

Background It is widely acknowledged that the late-onset fetal growth restriction (FGR) affects cognitive development of the subject. These alterations are detected until school age.

Objective: Analyze whether late-onset FGR alters regulatory capability in infants and if this is possible to be detected by both neonatal behavior assessment scale (NBAS) and brainstem auditory evoked potentials (BAEP).

Methods: The diagnosis of FGR was carried out with Doppler studies in the third trimester of pregnancy. The NBAS and BAEP were performed at one month of corrected postnatal age.

Results: The group with late-onset FGR was integrated with 17 infants and the control group comprised 14 subjects. In the subscale range of state of NBAS that evaluated organization of behavioral state, low values in infants with late-onset FGR were found. No differences were found in BAEP measurements between groups. No association between NBAS and BAEP examinations was detected.

Conclusion: This research showed that late-onset FGR had a deleterious effect on range of state of NBAS, but possibly does not alter BAEP responses. It is proposed that regulatory capabilities in the neonatal period play a primary role in subtle cognitive difficulties in infants with late-onset FGR in long-term periods.

Dedicatoria

A mí amado esposo Hugo H. Mejía Madrid

*Tu amor me hace sonreír todos los días y
me da fuerzas para continuar con alegría el trayecto de mi vida.*

Agradecimientos

A la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México y al Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología (CONACYT) quienes me brindaron la oportunidad de realizar los mejores estudios de posgrado en Psicología que existen en México.

Al Instituto Nacional de Perinatología ya que gracias al trabajo que realicé en su espacio pude reconocer que quiero ocupar mi vida trabajando con neonatos, para ayudarlos a tener el mejor neurodesarrollo posible.

A todas las familias que participaron en este proyecto. Muchas Gracias!

Dra. Lourdes Schnaas y Arrieta su guía en la concepción y diseño de este estudio fueron fundamentales para poder tener éxito en terminar este proyecto en menos tiempo del previsto. Gracias por confiar en mí. Toda la vida me encontraré agradecida con usted, porque junto a usted aprendí a trabajar en el mundo de la investigación, en el ámbito de la perinatología y crecí como persona.

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez y al Dr. Vladimir Orduña Trujillo. Por su apoyo como miembros del comité tutorial.

Dr. Armando Mansilla Olivares. Le agradezco infinitamente por recibirme en su despacho sin conocerme, y por no dejarme en paz hasta que yo me encontraré encaminada en este proyecto de investigación. Gracias por las pláticas que he sostenido con usted, por las que puedo concluir, que la relación con usted es una relación fraterna y sé que puedo contar con usted por muchos años.

Dr. Paul Carrillo-Mora Muchas gracias por tu claridad y generosidad en tu trabajo, por eso, por tu constancia y paciencia conmigo me motivaste y me enseñaste a darle forma a mis primeros artículos, y así, poder plantarme ahora con publicaciones, esto es un logro compartido.

Dr. Adrián Poblano, Muchas gracias por su apoyo, es un privilegio para mi poder aprender de usted. Gracias por apoyarme a redondear la última parte de éste proyecto. Su apoyo fue en el tiempo preciso que impactó positivamente en muchos aspectos de mi vida. Gracias!

Dr. Juan Carlos Bello-Muñoz Tu apoyo fue fundamental para poder finalizar este proyecto. Gracias por ello, y gracias por hacerlo a pesar de las cuestiones políticas en el hospital. Además, Gracias por tu apoyo, en la parte personal. Estoy segura que he encontrado un amigo.

Dra Fayné Esquivel Ancona Gracias por redondear mis ideas y por estar dispuesta a escucharme y apoyarme personalmente.

Dra. Erika Osorio Valencia Contigo tuve el primer contacto con los neonatos, y ese tiempo fue muy interesante para mí. Gracias por tu apoyo y disposición durante todo este proceso.

Dra. Efraín Olivas Peña. Gracias por su apertura y confianza para poder integrar la neurofisiología a mi proyecto. Eso me abrió las posibilidades de hacer algo que me gusta. Además muchas gracias por todas sus aportaciones y enseñanzas en la parte clínica, fue muy enriquecedor para mí.

Enfermeras: Esperanza Rueda Contreras, Elvia Laura Martínez Callejas, Irma Guzmán

Gracias por todo su apoyo y en particular por su estilo tan cálido para recibirme en el servicio. Me sentí como en casa.

A mi mamá María de la Cruz Cortés Sobrino, La disciplina y la constancia son parte de tus enseñanzas, lo que fue fundamental para el desarrollo de este proyecto.

A mi Tía María Teresa Aldrete Terrazas, por ser la tía paterna con la que cuento en mi vida.

A mis hermanos Vicente, Agustín y David. Gracias por enorgullecerse de mí, pues me da ternura que cuando me presentan, pues antes de decir mi nombre, dicen mis grados académicos.

A mis amigos Luis Fernando Alcocer Medina, Melissa Palacios Arrevillaga, mis amigos que se encuentran tan cerca de mí a pesar de la distancia.

A mis amigas de la biblioteca Anabel Jaureguie, Jaqueline Najera, Carla Vargas y Nubia quienes me acompañaron durante todo este proceso.

ÍNDICE

Resumen	3
Summary	4
<i>Dedicatoria</i>	5
Agradecimientos	6
Introducción	12
Antecedentes	15
1.-Restricción de crecimiento fetal (RCF)	15
1.1.-Definición de RCF	15
1.2.-Factores que incrementan el riesgo de la presencia de RCF	16
1.3.-Fisiopatología de la RCF	17
1.4.-Clasificación de la RCF	21
2.-Autorregulación	26
2.1.-De la regulación emocional y cognitiva a la autorregulación	26
2.2.-Procesos intrínsecos en el desarrollo de la autorregulación.....	27
2.2.-Factores extrínsecos en el desarrollo de la autorregulación.....	33
2.4.-Bases neuroanatómicas de los procesos de regulación	37
2.5.-Desenlace conductual.....	39
3.-Escala de conductas neonatales de Brazelton (NBAS).....	41
3.1.-Historia de la NBAS	41
3.2.-Propósito de la NBAS	42
3.3.-Confiabilidad de la NBAS	42
4.-Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC).....	43
4.1.- Utilidad y definición de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.....	43
4.2.-Bases neurológicas del desarrollo auditivo	45
4.3.-Bases fisiológicas de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral	46
4.4.-Conceptos básicos y nomenclatura de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.	48
4.5.-Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en la etapa neonatal.....	51
5.-Efecto de la RCF en el neurodesarrollo	53
5.1-Efecto de la RCF tardía en el neurodesarrollo en la etapa neonatal.....	55
5.1.2.-Escala de conductas para prematuros (APIB).....	55

5.1.3.-Escala de Conductas neonatales de Brazelton (NBAS)	56
6.-Efectos de la restricción de crecimiento fetal en el sistema nervioso central	57
6.1.-Alteraciones metabólicas del SNC debidas a la RCF	58
6.2. Alteraciones en los neurotransmisores debidas a la RCF.....	59
6.3.-Alteraciones morfológicas del SNC debidas a la RCF	59
6.4.-Alteraciones neurofisiológicas debidas a la RCF	62
6.4.1-Alteraciones electroencefalográficas debidas a la RCF.....	62
6.4.2. Alteraciones de los potenciales evocados visuales debido a la RCF.....	63
6.4.3 Alteraciones de los potenciales somatosensoriales debidos a la RCF.....	64
6.4.4. Alteraciones de los potenciales relacionados a eventos debidos a la RCF.....	65
6.4.5. Alteraciones de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral debidos a la RCF. 65	
7.-Relación entre las alteraciones conductuales y las alteraciones del SNC en la RCF en la etapa neonatal.	67
7.1.-Estudios previos: relación de variables conductuales y variables de los PEATC en etapas neonatales.	68
Método	71
1.-Justificación	71
2.-Planteamiento del problema.....	71
3.-Objetivos	72
4.- Hipótesis	73
5.-Criterios de Inclusión, no inclusión y eliminación	74
6.-Diseño del estudio.....	75
6.1.-Tipo de diseño.....	75
6.2.-Tipo de muestreo	75
6.3.-Sujetos.....	75
6.4.-Instrumentos.....	77
6.4.1.-Equipo y procedimiento de registro de los PEATC	77
6.4.2. Escala evaluación de conductas neonatales de Brazelton (NBAS).	78
6.4.3. Instrumentos para la medición de las variables control.....	80
6.5.-Procedimiento	81
6.6.-Definición operacional de las variables	82
7. Análisis estadístico.....	84

8.-Aspectos éticos	84
Resultados	86
1. Características maternas	86
2. Características neonatales	87
3. NBAS	88
4. PEATC	89
5. Asociación entre NBAS y PEATC.....	91
Discusión.....	92
1. Capacidades regulatorias.....	92
2. Hallazgos principales	95
3. Comparación con otros estudios	96
3.1. Características maternas	96
3.2. Características neonatales	97
3.3 NBAS	97
3.4. BAEP.....	100
3.5 Asociación entre NBAS y PEATC.....	101
4.-Hipótesis propuesta.....	102
5.-Limitaciones.....	103
Conclusiones	103
Referencias.....	106
Lista de Figuras	136
Lista de tablas.....	137
Abreviaturas	138
Anexos.....	139

Introducción

Restricción de crecimiento fetal (RCF) es un proceso patológico que impide al feto alcanzar su óptimo potencial genético (Maulik, 2006). Se considera la segunda causa de morbilidad y mortalidad perinatal, solo después del nacimiento prematuro. Con una incidencia del 5 al 10% de todos los embarazos (Walker & Marlow, 2008). Existen dos fenotipos clínicos de la RCF: uno de aparición temprana (< 34 semanas de gestación) y el otro de aparición tardía (>34 semanas de gestación). En la RCF temprana el riesgo de daño en el sistema nervioso central (SNC) es alto, lo que conlleva importantes alteraciones, que van desde retraso en el desarrollo motor y cognitivo hasta parálisis cerebral. En contraste, la RCF tardía, se ha considerado una forma benigna, sin gran impacto en el desarrollo del SNC, aunque los productos pueden cursar con alteraciones cognitivas sutiles que generalmente se manifiestan como pobre desempeño escolar (Baschat, 2013).

En la literatura se han comenzado a describir los efectos morfológicos y funcionales de la RCF tardía en el SNC. Se ha reportado mayor volumen en el tallo cerebral y el cerebelo (Sanz-Cortés et al., 2013), diferencia en el patrón de los surcos de la corteza cerebral (Egaña-Ugrinovic et al., 2013), menor tamaño del cuerpo caloso, y de la corteza insular (Egaña-Ugrinovic et al., 2014a; Egaña-Ugrinovic et al., 2014b).

Ahora bien, con respecto al análisis funcional de vías sensoriales subcorticales como la auditiva, los resultados aún son contradictorios; Soares et al (1988) señalan un acortamiento de las latencias, Jiang et al (2004) un alargamiento y Mahajan et al (2003) no encuentran diferencias. Sin embargo, hasta el momento, el estudio funcional de la vía auditiva, sólo se ha realizado en poblaciones que combinan la RCF temprana y tardía.

De igual forma, existen pocos trabajos que hayan estudiado el efecto de la RCF tardía en la conducta. Cruz-Martínez et al. (2009) y Figueras et al. (2009) señalan puntajes bajos en las pruebas conductuales, aunque no es del todo claro cuáles son los aspectos de la conducta que se encuentran francamente afectados o la alteración primaria de la conducta que afecta de forma importante al resto de los sistemas conductuales.

Generalmente, los fetos con RCF tardía no evolucionan a daño neurológico, aun así tienen altas posibilidades de presentar problemas de aprendizaje o de conducta en la niñez (Walker & Marlow, 2008; Baschat, 2013). Estos niños en la etapa neonatal, se caracterizaron por un temperamento difícil (Roza et al., 2008). Las capacidades regulatorias forman parte del temperamento (Rothbart, 2004) y se consideran un sistema primordial de la conducta del neonato (Als, 1982). Probablemente, dichas capacidades jueguen un papel primordial en las alteraciones que se manifiestan en los puntajes bajos de las evaluaciones conductuales de los neonatos con RCF tardía y sean un indicador de riesgo para desenlaces conductuales adversos como trastornos en el establecimiento del ciclo sueño-vigilia, trastornos de la alimentación, déficit de atención, por señalar algunos (Aldrete et al., 2014).

Por otro lado, Tucker, Derryberry y Luu (2000) y Geva y Feldman, (2008), postulan al tallo cerebral como base neuroanatómica de las capacidades regulatorias en los neonatos. Geva et al (2013) han utilizado los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) para medir la integridad funcional del tallo cerebral en la etapa neonatal, porque es la primera vía sensorial que es funcional desde la semana 24 del embarazo, y como tal, ha demostrado su utilidad para estudiar los eventos que ocurrieron durante la gestación (Mahajan et al., 2003), además se han utilizado como un indicador de la madurez del SNC (Dipietro et al., 2011).

Dado que la evidencia es contradictoria sobre el efecto de la RCF en los PEATC y no existen estudios que distingan el efecto de la RCF tardía sobre los PEATC, además no son claras las alteraciones primarias en la conducta del neonato con dicha patología. Surge el interés de analizar si la RCF tardía altera las capacidades regulatorias del neonato y si es posible detectarlo en la escala de conductas neonatales de Brazelton (NBAS) y los PEATC.

Antecedentes

1.-Restricción de crecimiento fetal (RCF)

1.1.-Definición de RCF

Restricción de crecimiento fetal (RCF) es un proceso patológico que impide al feto alcanzar su óptimo potencial predeterminado genéticamente (Álvarez, 2005; Maulik, 2006). La variabilidad de la definición de la RCF en el campo de la perinatología y la neonatología, representa una seria dificultad al momento del análisis de los resultados de sus estudios debido al intercambio entre los términos “pequeño para edad gestacional (PEG) y RCF”. Muchos estudios afirman que su grupo de estudio es RCF aunque solo son bebés PEG, esto sugiere que no están considerando la fisiopatología de la enfermedad, pues algunos bebés son PEG por constitución, por sexo, por etnia; sin relación con la insuficiencia placentaria.

Los fetos con RCF verdadera sufren una desaceleración de la tasa de crecimiento a causa de un daño intrauterino (Nardoza et al., 2012) La OMS define que los fetos su peso fetal estimado está por debajo del percentil 3, mientras que el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia los señala como por debajo del percentil 10 con alteración en el flujo placentario (ACOG, 2000).

La incidencia en los países en desarrollo se estima entre 4 y 8%, mientras que en los países en vías de desarrollo puede llegar a duplicarse (Álvarez, 2005; Godoy y Zacur, 2008). En 1992 UNICEF reportó que la incidencia en México se estima en un 12%, sin embargo, estas estimaciones incluyen a los PEG.

RCF es la segunda causa de mortalidad perinatal y contribuye hasta en 52% en la morbilidad de los neonatos sobrevivientes (Madruzzato, 2008, Walker & Marlow, 2008). Además del aumento de morbilidad y mortalidad perinatal debido a la RCF se relaciona con trastornos en el neurodesarrollo y la vida adulta (Cafici, 2008).

Entre el 5 y el 10% de los sujetos con RCF presentan daño neurológico al nacer, que en la etapa neonatal se manifiesta como encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular o leucomolacia periventricular. Los neonatos con RCF que no evolucionan a daño cerebral, se caracterizan por un temperamento difícil (Roza et al., 2008) y en la niñez tienen altas probabilidades de presentar problemas de aprendizaje o de conducta (Walker & Marlow, 2008; Baschat, 2013). Cuando llegan a la edad adulta muchos presentan enfermedades de tipo coronaria, hipertensión, diabetes mellitus tipo II, dislipidemias y accidente cerebro vascular (Cafici, 2008). Además, estos sujetos suelen tener menor instrucción académica en comparación con sujetos que nacieron con tamaño apropiado para su edad gestacional (Leinster, 2000).

1.2.-Factores que incrementan el riesgo de la presencia de RCF

Los factores que incrementan significativamente el riesgo de la RCF se pueden clasificar según la condición de la madre, del feto, de la placenta o factores ambientales (Maulik et al, 2006).

Los factores relacionados con la madre son: hipertensión crónica, diabetes pre-gestacional, enfermedad cardiovascular, enfermedad hipertensiva del embarazo (preclampsia), nefropatía, trombofilia, enfermedad de tipo autoinmune, estilo de vida

materno –uso de agentes adictivos: cigarros, alcohol, o de agentes terapéuticos como anticonvulsivos o glucocorticoides- o malnutrición (Álvarez, 2005; Maulik, 2006b).

Por otra parte, los factores relacionados con el feto tienen que ver con infecciones, los agentes virales más frecuentes son rubeola, citomegalovirus, VIH, varicela y toxoplasmosis; o bien con malformación o aberración de cromosomas (Álvarez, 2005; Maulik, 2006b).

Los factores relacionados con la placenta son determinantes para la etiología de RCF, su frecuencia se considera de alrededor del 80% y se asocian al coronangioma - infarto ocasionado por una obstrucción del tejido, que impide el paso adecuado del oxígeno-, o a la vasculopatía. Finalmente, condiciones ambientales como la contaminación, por ejemplo, la exposición al plomo (Álvarez, 2005; Maulik, 2006b).

1.3.-Fisiopatología de la RCF

El crecimiento fetal depende del potencial de crecimiento, predeterminado genéticamente por las características de los padres. Además, está modulado por la salud de la madre, del feto y la función placentaria.

Las principales determinantes del crecimiento fetal son el ambiente uterino y el genotipo fetal. En el ambiente uterino, lo más importante es la nutrición del feto, que está relacionado con el tamaño de la placenta y su capacidad para transportar nutrientes (Miller et al, 2008). Del genotipo fetal, los factores más importantes para el crecimiento de la placenta y del feto son los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I, IGF-II) y sus proteínas de transporte.

En el primer trimestre, la insuficiencia placentaria resulta de la ineficiente invasión en la adherencia de los trofoblastos, limitada a la porción residual de las arterias espirales impidiendo su conversión a vasos de baja resistencia, lo que deriva en una alta impedancia y, por lo tanto, en una deficiencia en transferir glucosa y oxígeno entre la circulación materna y fetal (Maulik et al, 2006).

Asimismo, la insuficiencia placentaria se relaciona con una serie de manifestaciones fetales, respuestas compensatorias en órganos vitales a costa de respuestas descompensatorias en otros órganos. Si los mecanismos compensatorios fracasan se produce un profundo impacto en el desarrollo a corto y largo plazo. Es síntesis, el genotipo fetal y el ambiente uterino modulan la expresión y la acción de los genes y de sus productos, dando lugar al patrón y velocidad del crecimiento del feto. Las deficiencias en cualquiera de estos factores producirán una RCF (Miller et al, 2008; Hernández Muñoz, 2011).

El deterioro hemodinámico como consecuencia de la insuficiencia placentaria es progresivo, paulatino y escalonado, no obstante, en raras ocasiones, la secuencia de eventos hemodinámicos no cursa un patrón de conducta estricto. Generalmente, los podemos dividir primero en la fase pre-clínica; fase clínica, que a su vez se divide en RCF temprana y tardía, y fase de deterioro (Baschat, 2011, 2013) (ver figura 1).

La evolución de los cambios hemodinámicos del feto que se observan en la fase preclínica se dan en este orden: una reducción del volumen del flujo sanguíneo en la vena umbilical, lo que produce una redistribución del flujo sanguíneo hacia el corazón, esto a su vez, afecta la disponibilidad de sustrato en el hígado, por lo cual el ambiente endocrino y

nutricional se deterioran. Con la reducción del almacenaje de glicógeno en el hígado, la tasa de crecimiento de la circunferencia abdominal comienza a caer lentamente, lo que produce una asimetría fetal (Baschat, 2011, 2013).

Durante la fase preclínica, con el avance de la disfunción placentaria, fallan los niveles de oxígeno, el incremento de la resistencia vascular produce una elevación del flujo sanguíneo en la arteria umbilical (AUM) y produce un decremento de los índices de la arteria cerebral media (ACM). Antes de que los índices en las venas excedan su umbral normal, el índice cerebro placentario (ICP) se reduce $ICP = ACM / AUM$, lo que produce una mayor redistribución del flujo sanguíneo. El monto de la redistribución es todavía mayor cuando la velocidad final diastólica en AUM está ausente o cuando la deficiencia nutricional es suficientemente severa o ha persistido por un período largo, lo que sugiere que la tasa de crecimiento de todas las medidas fetales ha disminuido y el PFE eventualmente cae por debajo del percentil 10 (Baschat, 2011, 2013) (ver figura 1).

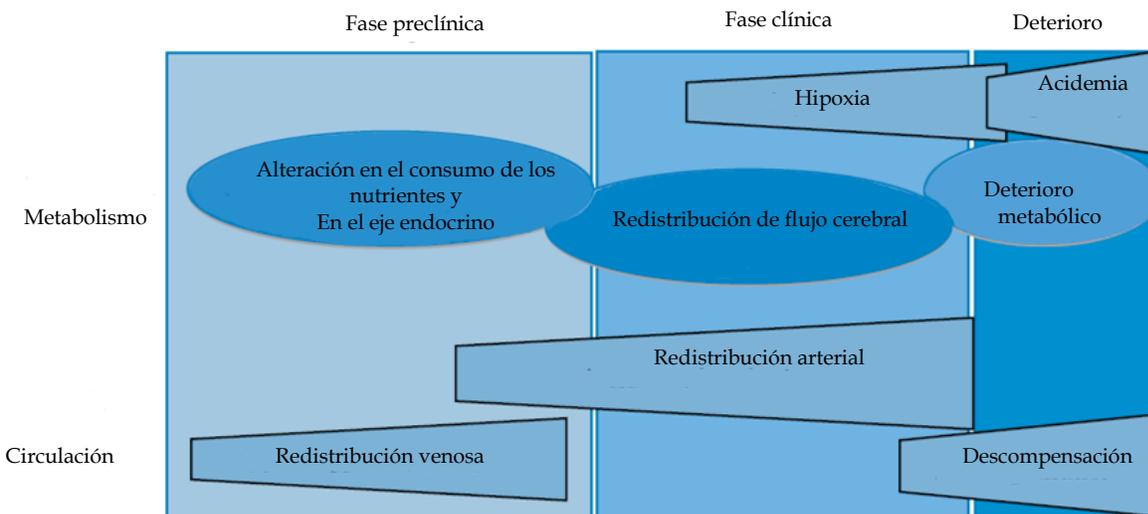
La fase clínica puede ser de aparición temprana o tardía. En la RCF de aparición temprana, antes de las 34 semanas, el patrón típico de deterioro presenta anomalías en el flujo de la AUM. Se establece la disminución del flujo, lo que ocasiona que en el feto se disparen mecanismos compensatorios para redistribuir el flujo sanguíneo hacia áreas críticas de su economía (cerebro, corazón y glándulas adrenales), y se deja de perfundir adecuadamente otras áreas (hepática y renal). Por la disminución de glucosa, cerebro y corazón se ven obligados a metabolizar lactato y ketones como fuente primaria de energía. Entonces se presenta un aumento del flujo diastólico en la ACM, así como una caída en su índice de pulsatilidad. Este cambio refleja el aumento del flujo sanguíneo cerebral generado por la redistribución, la anomalía en esta arteria indica el punto en el que la protección

hemodinámica en regiones frontales comienza a declinar. Finalmente, el último paso de esta etapa es la pérdida de flujo diastólico de la AUM, se observa de 7 a 10 días antes que el feto presente cambios de descompensación y acidemia (Hernández- Andrade, 2008; Benavides-Serralde, 2011; Baschat, 2011; Hernández Muñoz, 2011; Miller et al, 2008) (ver figura 1).

En contraste, la RCF tardía aparece después de las 34 semanas. En este caso, las anomalías cardíacas no se extienden a la circulación cerebral. La disfunción vascular placentaria es menos severa, decrece el ICP con los índices de la AUM normales o mínimamente elevados. Luego, la redistribución del flujo sanguíneo se vuelve hacia los ganglios basales a expensas del lóbulo frontal y cae el índice de la ACM. Por otra parte, se observa pérdida de la onda A (contracción auricular) a nivel del ducto venoso (DV), lo cual refleja compromiso de la función miocárdica (Baschat, 201, 2013; Hernández Muñoz, 2011) (ver figura 1).

Posteriormente, el compromiso venoso se hace más profundo, la redistribución es más severa y la hipoxia-acidosis se hace más marcada. El feto presenta en este momento inversión de flujo atrial a nivel del DV. Los cambios finales se dan cuando la función ventricular está tan comprometida que lleva a que se genere flujo pulsátil a nivel de vena umbilical. Finalmente, el feto pierde los mecanismos de autorregulación cerebral y el flujo diastólico que había aumentado inicialmente cae de nuevo a límites normales (Benavides-Serralde, 2008; Hernández Muñoz, 2011). Cabe mencionar que cuando se presenta la disfunción placentaria cerca de término las anomalías son sutiles y pueden escapar a la evaluación clínica (Baschat, 2011; Hernández Muñoz, 2011; Miller et al, 2008) (ver figura 1).

Figura 1.-Fisiopatología de la RCF



Tomada de Baschat, 2011. Las fases de la disfunción placentaria se dividen en preclínica, clínica y de deterioro. En la preclínica, la reducción del volumen del flujo sanguíneo y el contenido de nutrientes en la sangre en la vena umbilical produce una redistribución del flujo venoso. Se reduce el glicógeno en el hígado y es responsable de la disminución del crecimiento de la circunferencia abdominal. Las alteraciones detectadas en el Doppler definen la fase clínica, con la progresiva deficiencia de nutrientes el cerebro cambia su mayor fuente de energía a cuerpos de ketone y lactato y entonces, el crecimiento de la cabeza se reduce. Después se afecta la redistribución arterial y la hipoxia fetal crónica puede progresar a acidemia. Todos estos signos se pueden dividir en aparición temprana y tardía.

1.4.-Clasificación de la RCF

En la clasificación de los fetos PEG se encuentra el grupo con RCF, es decir, los niños PEG pueden ser: 1) Peso fetal estimado (PFE), que están dentro del percentil 3 al 10 y sin alteraciones en el Doppler, con alteraciones morfológicas o hallazgos de cromosopatías o infecciones;. 2) el feto es pequeño para su edad gestacional por causas idiopáticas, el PFE se encuentra entre el percentil 3 al 10 y sin alteraciones en el doppler; 3) son los fetos con verdadera RCF debida a una insuficiencia placentaria, el PFE se encuentra por debajo del percentil 10 con alteraciones en el la arteria umbilical o PFE por debajo del percentil 3 sin alteraciones en el doppler. (Figueras et al.)

Ahora bien, el grupo 3, es decir los verdaderos fetos con RCF se han clasificado según la proporcionalidad corporal, la severidad del compromiso, el momento de aparición, el peso fetal estimado (PFE) o las alteraciones en flujo sanguíneo.

De acuerdo con la clasificación de la proporcionalidad corporal, Campbell y Thoms (1977) usaron la circunferencia cefálica y abdominal para clasificar a los fetos en simétricos o asimétricos.

Los simétricos o armónicos son fetos con un decremento proporcional de la circunferencia cefálica y abdominal. El patrón de crecimiento de estos fetos se afecta en etapas tempranas. Existen dos subtipos: 1) Fetos pequeños normales, en los que la reducción de crecimiento se presenta antes de la semana 30-32, la circunferencia cefálica corresponde al peso al nacer pero no a la edad gestacional. Estos fetos son pequeños por constitución y no se asocian con complicaciones; 2) fetos con anormalidades congénitas, en las que la reducción de la tasa de crecimiento se presenta en etapas tempranas de la gestación, progresa a una RCF severa y los fetos que sobreviven presentan una reducción del número de neuronas con un mal pronóstico perinatal.

El segundo tipo de fetos son asimétricos, presentan alteración en el patrón de crecimiento después de la semana 30, la circunferencia cefálica y la talla corresponden a la edad gestacional y presentan una reducción en la circunferencia abdominal. La insuficiencia placentaria que se presentan en este tipo de RCF sobre todo en el caso de las más severas, es decir, peso fetal estimado menor al percentil 3, se asocia con hipoxemia fetal, acidemia y alteraciones cardiovasculares en la vida adulta.

Por otra parte, se encuentra la clasificación según el momento de aparición del daño. De aparición temprana, cuando es menor de 34 semanas de gestación y de aparición tardía, cuando es mayor de 34 semanas de gestación. La RCF temprana representa entre el 20% y el 30% de todos los casos, el grado de insuficiencia placentaria es alto y presenta una hipoxia franca, aunque con alta tolerancia a dicha hipoxia. En estos casos presentan alta mortalidad y morbilidad, el riesgo de daño en el sistema nervioso central (SNC) es alto, lo que conlleva importantes alteraciones; que van desde retraso en el desarrollo motor y cognitivo hasta parálisis cerebral. En contraste, la RCF tardía representa entre el 70% y el 80% de todos los casos, el grado de insuficiencia placentaria es bajo, presenta una hipoxia sutil, sin embargo con baja tolerancia, y presenta una baja mortalidad y morbilidad. La RCF tardía se considera una forma benigna, sin gran impacto en el desarrollo del SNC, aunque los productos pueden presentar alteraciones cognitivas sutiles que generalmente se manifiestan como pobre desempeño escolar (Baschat, 2013).

De acuerdo con el PFE y las alteraciones en el doppler existen 5 subtipos, según Benavides-Serralde et al (2008) clasificación que utilizó el servicio de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología en el 2012 y 2013.

Tabla1.-Clasificación de la RCF según el PFE y las alteraciones encontradas en el Doppler.

Clasificación	Peso fetal estimado (PFE)	Alteración Doppler
Tipo I	PFE < a la percentil 3	Estudio Doppler normal Índice cerebro-placentario (ICP)>p5 IP promedio de las arterias uterinas (IPm Au) >1.20

Tipo II	PFE < a la percentil 10	ICP <P5 o IP arterias Umbilicales (AUm)>1.20
Tipo III	PFE < a la percentil 10	Flujo diastólico ausente de la AUm en más del 50% de los ciclos
Tipo IV	PFE < a la percentil 10	Índice cerebro placentario ICP <p5
Tipo V	PFE < a la percentil 10	Con uno o más criterios de gravedad. -Perfil biofísico (PBF)<4/10 o <6/10 con oligoamnios, -Registro cardiotocográfico (RCTG) patológico, -Flujo diastólico reverso en arteria umbilical en <50% de ciclos en asa libre en ambas arterias o -IP ducto venoso >percentil 95 y/o pulsación venosa de manera persistente (2 determinaciones en un lapso de 12 hrs).

El presente trabajo utiliza la clasificación según el momento de la aparición del daño. Es decir si fue una RCF de aparición temprana o una RCF de aparición tardía. Nos enfocamos exclusivamente en el grupo de RCF de aparición tardía, en primer lugar porque no se presentaron suficientes niños de RCF de aparición temprana además que dicho fenotipo clínico generalmente presenta un alto número de comorbilidades asociados a la prematuridad por lo que es muy difícil establecer que las alteraciones en la neuroadaptación son secundarias a la RCF.

No se utilizó la clasificación de RCF asimétrico y simétrico porque dicha clasificación no representa un reflejo de la fisiopatología. Algunos neonatólogos discuten que los bebés con RCF de aparición tardía son RCF asimétricos sin embargo, no todos los bebés de RCF tardía cumplen esa característica, de hecho, algunos bebés de RCF temprana presentan características de RCF asimétrica.

Por otra parte, la clasificación que toma en cuenta las alteraciones en el Doppler no es práctica para esta investigación, primero porque no hay suficientes niños para cada uno de los cinco tipos. La gran mayoría son de tipo I o tipo II, además que la mayoría de las alteraciones venosas se presentan muy tarde en la fisiopatología por lo cual los fetos que las padecen son bebés perimortem, por lo tanto, en ninguna institución se permite que una RCF tardía que tiene una buena tasa de supervivencia afuera llegue a presentar alteraciones venosas in útero.

2.-Autorregulación

2.1.-De la regulación emocional y cognitiva a la autorregulación

En el contexto de la neurociencia cognitiva, la autorregulación es la capacidad de modular y modificar respuestas -emocionales y cognitivas-, por demandas específicas (Rothbart, Ellis, Rueda, Posner, 2003; Vohs & Baumeister, 2004; Lewis & Todd, 2007). Al inicio del desarrollo, la regulación es primordialmente fisiológica, para posteriormente relacionarse con la atención y concomitantes conductuales de la emoción, al servicio de la adaptación biológica. Estos procesos permitirán al niño posponer el acto deseado, y consecuentemente podrá alcanzar metas individuales y adaptarse socialmente (Kopp 1982; Eisenberg & Spinrad, 2004).

El desarrollo de la autorregulación ha sido descrito, como una transición gradual del control externo al interno (Berger, Kofman, Livneh & Henik, 2007). Para una mayor comprensión de los procesos en la autorregulación conviene distinguir entre regulación y autorregulación. La primera consiste de procesos reactivos menos voluntarios, en cambio, la autorregulación, se genera internamente de forma voluntaria, aunque no necesariamente consciente, involucra un esfuerzo regulatorio que permite al sujeto controlar procesos emocionales y cognitivos cuando es adaptativo (Eisenberg & Spinrad, 2004; Eisenberg, Hofer & Vaughan, 2007). Para ello es importante la actividad voluntaria que aparece entre los 9 y 12 meses, que se basa en la demanda de los cuidadores (Rothbart & Hwang, 2005).

La autorregulación forma parte del temperamento (Rothbart, Ellis & Posner, 2004). A pesar, de que el temperamento se considera parte del equipo biológico con el que el niño nace, la autorregulación será construida y modelada con base en procesos intrínsecos

(diferencias innatas e individuales en la constitución de procesos neurobiológicos y neuropsicológicos) y factores extrínsecos (influencias relacionales) en el marco de determinados esquemas socioeconómicos y socioculturales (Fox & Calkins, 2003).

Estudiar estos procesos durante el primer año de vida resulta primordial debido a que las alteraciones en esta etapa, pueden tener consecuencias clínicas que van de sutiles a devastadores. Desde la etapa neonatal se pueden observar conductas de alteración en la regulación de los sistemas planteado por la teoría sináptica de Als (1982). En el sistema autonómico se presentan alteraciones en: la respiración, estabilidad del color de la piel, digestión. En el sistema de atención se presentan dificultades en el ciclo sueño- vigilia, en el monto y la cualidad del llanto y en la capacidad de consolarse. En las alteraciones al sistema motor, cambios en postura, tono y sincronía de los movimientos. Estos factores afectan su pronóstico a corto y mediano plazo en el neurodesarrollo. Además contribuyen a que, en otras etapas de la vida, se presenten dificultades relacionadas con el déficit de atención (Biederman et al., 2012), problemas de conducta (Calkins & Keane, 2009) o trastornos alimenticios (Hunsberger et al., 2013), por señalar algunos.

Por lo anterior, el objetivo del artículo es realizar una revisión actualizada sobre los procesos que se integran durante el desarrollo de la autorregulación, sus bases neuroanatómicas y su vinculación con posibles desenlaces conductuales. Esta revisión contribuirá a comprender como los esbozos de la autorregulación en el primer año de vida pueden constituirse en un marcador temprano de futuras alteraciones conductuales y cognitivas.

2.2.-Procesos intrínsecos en el desarrollo de la autorregulación

Los antecedentes de la autorregulación comienzan desde la gestación, cuando el reloj biológico permite que el ambiente interno se ajuste al ambiente externo, favoreciendo o afectando, el desarrollo de dicho proceso (Sharma & Chandrashekar, 2005; Mistlberger & Antle, 2006; Yamazaki et al., 2009). Es posible suponer que el ambiente interno de la madre y el ambiente externo –las actividades cotidianas organizadas según las fases de luz y oscuridad– modulen los sistemas neurales que en la etapa postnatal promoverán el establecimiento del ciclo sueño-vigilia. Van den Bergh y Mulder (2012) reportaron que los fetos con transición sincronizada de sueño quieto a sueño activo, en etapas posteriores del desarrollo, presentaron mejor autorregulación en comparación con los fetos que no presentaron ese patrón, posiblemente porque son más sensibles a las influencias prenatales y posnatales.

Después del nacimiento, inicia la regulación autonómica. Autores como Porges (1992, 2003, 2011), Porges y Furman (2010) han propuesto un modelo en el que la modulación conductual depende de la regulación autonómica. Este modelo otorga particular importancia al nervio vago por su contribución a la regulación y coordinación de procesos que permiten la sobrevivencia, como respirar, succionar, deglutir y frecuencia cardíaca; que favorece la retroalimentación dinámica entre los órganos del cuerpo y el cerebro. Además, plantean que el nervio vago promueve un mecanismo inhibitorio que conlleva la transición exitosa del feto desde el ambiente biológico hasta los retos sociales que deberá enfrentar durante su infancia. Es decir, el nervio vago provee la capacidad al neonato de movilizarse de manera autónoma a un estado de tranquilidad. Esto sucede porque el nervio vago influye en la actividad del nodo seno-auricular, lo que facilita una frecuencia cardíaca sustancialmente menor. El neonato durante la alimentación debe

coordinar una secuencia de eventos que incluye acciones como succionar, deglutir y respirar; y cuya complejidad desencadena cambios en frecuencia cardiaca y en respiración, en dónde el sistema nervioso central (SNC) orienta su función mediante procesos inhibitorios que tranquilizan al sujeto para hacer exitosa la ingesta.

Después de que aparecen los procesos inhibitorios autonómicos emerge la habilidad del neonato de sentir los estados internos y la capacidad de interpretar claves contextuales que permitan modificar las estrategias de adaptación que contribuirán a la homeostasis y organización de los estados conductuales. De ese modo se establecen los ciclos sueño-vigilia y mayores períodos de atención. La atención se constituye en un proceso clave en el desarrollo de la regulación emocional y cognitiva, y por ende, en la construcción de los procesos sucesivos (Posner& Rothbart, 1998; Ato, González, Carranza, 2004; Berger et al., 2007).

En términos generales, el desarrollo de las redes de atención se lleva a cabo en tres fases:

1. Primero emerge la red de atención denominada alerta, que incluye formación reticular, estructuras del tálamo y *locus coeruleus*. Esta red se caracteriza por alcanzar y mantener un estado de alta sensibilidad para el estímulo entrante, por lo que la atención es reactiva, ya que depende de las características de los objetos. Brazelton y Nugent, (1995) señalaron la importancia de la habilidad de inhibir la estimulación ambiental a través del estado del neonato –sueño profundo, quieto, alerta-. Se ha observado que durante este período aparece la estrategia de regulación denominada auto-calmarse mediante tocarse diferentes partes del cuerpo o al realizar actividades suaves o relajantes como el chupeteo. Lo que permite reducir los niveles de estimulación (González, Carranza, Fuentes, Galián, Estévez,

2001; Ato et al., 2004; Holmboe & Johnson, 2005; Berger et al., 2007; Brocki, Fan, Fossela, 2008; Posner & Rothbart, 2009; Ekas, Lickenbrock & Braungart-Rieker, 2013).

2. Alrededor de los cuatro meses aparece la segunda red denominada de orientación o sistema posterior, red que se distribuye a través del lóbulo parietal posterior, colículo superior, mesencéfalo y núcleo pulvinar del tálamo. Se caracteriza por la orientación para seleccionar la información de un estímulo sensorial, por lo que se puede hablar de atención focalizada entre los cinco y seis meses de edad. Junto a esta red aparece la estrategia de regulación denominada de liberación o desenganche, en la cual el bebé orienta su atención fuera del estímulo que produce molestia (González et al., 2001; Ato et al., 2004; Holmboe & Johnson, 2005; Berger et al, 2007; Brocki, et al., 2008; Posner & Rothbart, 2009). Por ejemplo, cuando reorienta su atención del estímulo estresante hacia otro estímulo como una sonaja (Ekas et al., 2013).

3. El control de la atención se flexibiliza y las capacidades autorregulatorias ejercen mayor influencia, lo que facilita la aparición de la tercera red llamada ejecutiva o sistema anterior, que emerge entre los 9 y los 12 meses. Esta red está constituida por corteza prefrontal dorsolateral, cíngulo anterior y ganglios basales. Este sistema se encarga de la atención a objetos individuales dentro de un complejo ambiente sensorial, que implica tanto la dirección de la atención voluntaria como la habilidad para inhibir información irrelevante o mantener la atención hacia un estímulo, que consecuentemente incrementa los períodos sostenidos de atención y la retención de información por períodos breves de tiempo (González et al., 2001; Ato et al., 2004; Holmboe & Johnson, 2005; Berger et al, 2007; Brocki, et al., 2008; Posner & Rothbart, 2009). Junto con la aparición de la tercera red

emerge la estrategia de autorregulación sensorio-motora, consiste en la capacidad de alejarse del estímulo que le provoca ansiedad (Ekas et al., 2013).

La aparición de estos procesos dan pie al sistema sensorio-motor, que modula la habilidad para una conducta voluntaria (Kopp, 1982), e influye en el repertorio de conductas de autorregulación, que se observan en las estrategia sensorio-motora. Alteraciones tempranas en el sistema sensorial desencadenan un déficit en el procesamiento de la información, lo que puede tener un efecto dañino en estadios tardíos del procesamiento de la misma (Ellwanger, Geyer, Braff, 2003). En ese sentido, Hasher y Zacks (1988) proponen que el desarrollo anormal del sistema sensorial se constituye en un mecanismo potencial para generar un déficit general de inhibición. De la misma manera, Brazelton y Nugent (1995) señalan que los neonatos con mejor capacidad de controlar los niveles de estimulación ambiental responderán conductualmente con más organización, que los neonatos que se encuentran a merced de la estimulación ambiental. Entonces, la inhibición aparece por primera vez como esbozo de un proceso de tipo cognitivo, dentro del fenómeno cognitivo que ya se empieza a establecer: memoria, categorización, permanencia de objeto.

La inhibición describe un amplio rango de procesos psicofisiológicos y neuropsicológicos que representan diferentes niveles jerárquicos de procesamiento de información (Casey, Tottenham & Fossella, 2002; Ellwanger et al., 2003). De hecho, este rango de procesos abarca desde los primeros procesos de inhibición hasta las funciones ejecutivas. La amígdala controla respuestas autonómicas y motoras a través del tallo cerebral en los primeros meses de vida, además de sus proyecciones hacia regiones frontales y al cíngulo (Ohman, 1988; Posner & Petersen 1990). Ohman (1988) señala que

la amígdala se encuentra involucrada en la relevancia emocional que se le otorga al estímulo, en un nivel inconsciente y previo a la atención en el que la habituación podría tener una importante participación en la inhibición, que podrá facilitar o no la capacidad autónoma del neonato de calmarse y así la posibilidad de organizar sus estados. Als (1982) propuso que la capacidad del neonato de organizar sus estados favorecerá la estabilidad de otros sistemas, como el de la atención, lo que permite establecer mayores períodos de interacción social; y a su vez, facilita estrategias adaptativas ante estímulos estresantes y la regulación de las emociones.

Eisenberg et al. (2007) definen la regulación de las emociones de los bebés como procesos que se utilizan para manejar y cambiar sus sensaciones, estados fisiológicos y motivaciones, además de la manera como conductualmente se expresan las emociones. Dicha regulación tiene implicaciones en: calidad del apego, desarrollo moral, manejo del estrés, estrategias de afrontamiento y atención, procesos importantes en la adaptación de la conducta, particularmente en el contexto social (Weller & Feldman, 2003; Ato, Carranza, González, Ato, Galián, 2005; Calkin & Keane, 2009).

Al integrarse la actividad voluntaria del bebé con el desarrollo de la regulación cognitiva y emocional aparecen los primeros esbozos de la autorregulación, donde las funciones ejecutivas (FE) juegan un rol central (Henderson & Wachs, 2007). La FE son un constructo tan amplio que autores como Miyake et al. (2000) han delimitado los procesos fundamentales del gran concepto de las FE al demostrar la influencia de las FE básicas sobre las FE más complejas. Postularon que en la base del desarrollo se encuentra la memoria de trabajo y la inhibición (Miyake et al., 2000; Wiebe et al., 2011). En la literatura se señala la importancia de estos procesos para conductas más adaptativas, en la

segunda mitad del primer año de vida (Diamond, 1983; 1995; Diamond & Doar, 1989; Calkin & Fox, 2002).

Las FE se integran en la dimensión cognitiva del esfuerzo de control, definido como la eficiencia en el uso voluntario de la atención ejecutiva, incluida la habilidad de inhibir una respuesta dominante, o activar una respuesta subdominante, para planear y detectar errores (Rothbart & Bates, 2006). El esfuerzo de control es el resultado de la modulación cognitiva y emocional, por lo que se considera el componente que culmina a la serie de procesos que aparecieron durante el primer año de vida para finalmente, formar los primeros esbozos de la autorregulación.

2.2.-Factores extrínsecos en el desarrollo de la autorregulación

En un marco teórico-ecológico, los factores extrínsecos se pueden dividir en factores que influyen directa e indirectamente el desarrollo del niño. Los factores distales pueden influir el desarrollo del niño al afectar los factores más próximos; por ejemplo, las consecuencias de la pobreza sobre una variable mediadora como la ansiedad materna afectan al niño mediante una variable proximal como podría ser la irritabilidad de la madre (Alfred, Balwin, Balwin, & Robert, 1992; Treyvaud et al, 2012).

Los factores extrínsecos distales para el desarrollo de la autorregulación se pueden agrupar en económicos y sociales, mediados por la cultura. Algunos de estos son: el ingreso económico de la familia, estructura familiar, inequidad social, acceso a la salud y a la educación, empleo parental, tasas de violencia, alimentación de la madre y del hijo, rezago social, nivel socioeconómico, redes de soporte social, caos familiar, clima social y político de la comunidad, por señalar algunas (Kumate, 2010; Hardaway, Wilson, Shaw, &

Dishion, 2012; Treyvaud et al, 2012; Falk et al., 2013). Como ejemplo de la influencia de estos factores en la autorregulación, se menciona que el nivel socioeconómico bajo se relaciona hasta en un 90% con partos prematuros, lo que aumenta el riesgo de daño en la materia blanca del SNC y éste, a su vez, en una pobre autorregulación (Jansen et al., 2009).

Ahora bien, uno de los factores extrínsecos proximales más importantes es el ambiente en casa, este se puede describir como la variedad de actividades diarias e interacciones sociales, la provisión de material apropiado para jugar, las prácticas parentales y el clima emocional familiar. (Clark; Woodward; Horwood, & Moor, 2008; Treyvaud et al., 2012). A estos dos últimos factores se les ha atribuido una gran importancia en la construcción de la regulación emocional durante la infancia (Morris, Silk, Steinberg, Myers, & Robinson, 2007). Asimismo, se debe añadir, en los factores proximales, el ajuste entre las características parentales y las infantiles (Morris et al., 2007).

Es un hecho que el ambiente favorable en casa promueve una mayor autorregulación, por considerarse un factor protector en niños que no presentan daño moderado a severo de la materia blanca del SNC (Clark et al., 2008; Treyvaud et al., 2012), posiblemente las prácticas parentales sean una de los aspectos más importantes del ambiente en casa.

Como parte de las prácticas parentales en la etapa infantil, están los cuidados maternos como: tacto, olor, horario con el que la madre toca al niño, termorregulación y respuesta materna positiva ante las necesidades del hijo. Estos son factores que consolidan en el neonato un conjunto de biorreguladores autonómicos, que a su vez, moldean el funcionamiento del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal, patrones de apego seguro y en consecuencia, la regulación cognitiva y emocional (Geva & Feldman, 2008; Tang, Reeb-Sutherland, Romeo, & McEwen, 2013; Troxel, Trentacosta, Forbes & Campbell, 2013).

Esto se ha probado con modelos animales, en cuyo caso, la interacción apropiada de padres con las crías incrementa la neurogénesis y los receptores de los glucocorticoides en el hipocampo, además de una reducción de la intensidad de la respuesta del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal frente al estrés, reducción que persiste hasta la edad adulta (Champagne, 2013). Lo que favorece la regulación de las emociones.

Para la regulación de las emociones del bebé es importante el apoyo emocional de los padres, las reacciones parentales frente a las emociones, la motivación de la familia para la comprensión y control sobre estas, el aprendizaje de las reacciones y manejo de las emociones a través de la observación y modelamiento de la conducta. Cabe mencionar que el clima emocional de la familia está influido por la exposición a eventos, lo que determinarán sus reacciones (Eisenberg, Cumberland, & Spinrad, 1998; Morris et al., 2007; Saarni, Mumme, & Campos, 2010). En esta serie de procesos destacan las estrategias de corregulación madre-hijo, estrategias maternas que sirven para coadyuvar al bienestar fisiológico y emocional del hijo, que van a ser influidas por el grado de sensibilidad de la madre ante las señales emocionales del hijo (Kopp, 1989; Eisenberg, Spinrad, & Eggum, 2010).

En los factores proximales para el desarrollo de la autorregulación es importante el ajuste adecuado entre las características parentales y las infantiles. Las características parentales, particularmente las de la madre como: ansiedad, autoestima, expectativas que tenga de su tarea de crianza, salud mental, creencias, historia familiar, edad y recursos cognitivos- van a ser determinantes para el ajuste con las características de sus hijos como-temperamento, género, habilidades potenciales- (Brazelton & Nugent, 1995; Morris et al., 2007; Jahromi, Umaña-Taylor, Updegraff, & Lara, 2012). Es difícil la interacción entre los

padres y los hijos, por ejemplo, cuando el hijo presenta un temperamento difícil o la madre depresión (Treyvaud, 2013). Como puede ocurrir con los bebés pretérmino que presentan mayor riesgo de una madre intrusiva y controladora en comparación con bebés a término, (Jaekel, Wolke, & Chernova, 2012). Prácticas parentales impositivas que conllevo una pobre autorregulación (Connell & Francis, 2013) (Ver Figura 1).

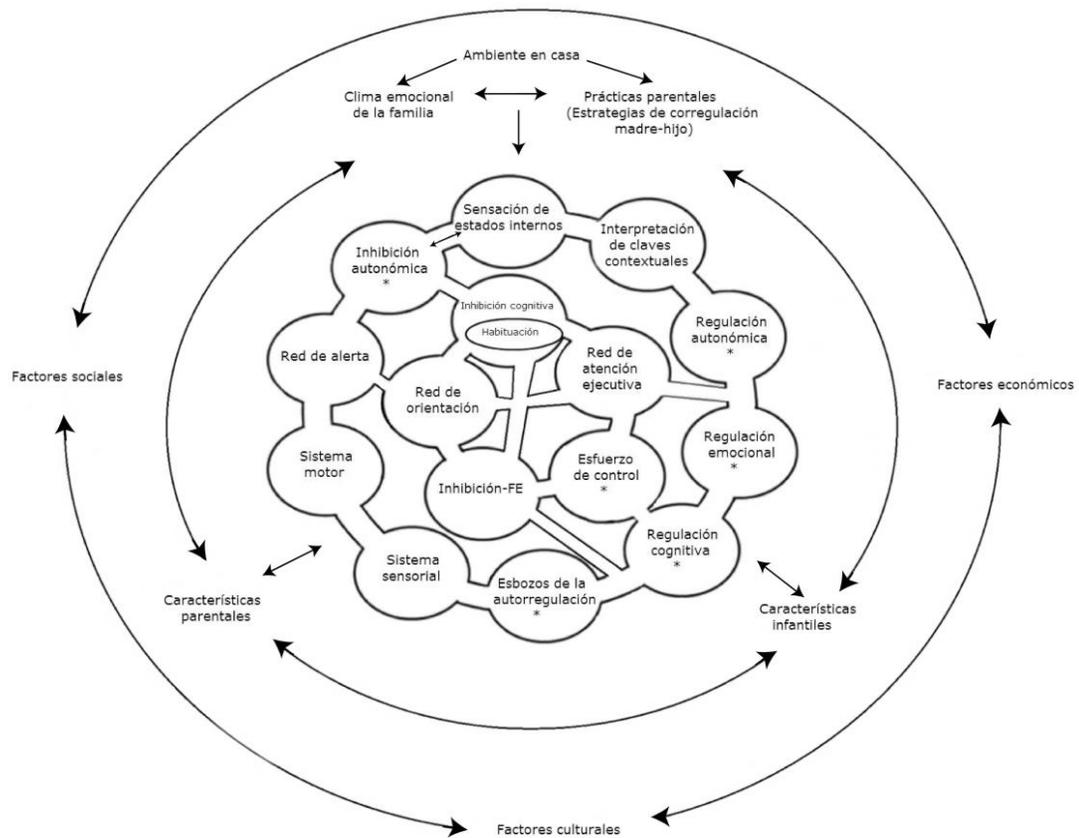


Figura 2. Los procesos intrínsecos que participan en el desarrollo de la autorregulación comienzan desde los procesos inhibitorios autonómicos hasta el esfuerzo de control. La interacción entre estos procesos originará la regulación autónoma, emocional y cognitiva hasta llegar a los primeros esbozos de la autorregulación (indicados con un asterisco). Estos

procesos intrínsecos interactúan con los factores extrínsecos proximales, los cuales están inmersos en un marco cultural, económico y social. FE=Funciones ejecutivas.

2.4.-Bases neuroanatómicas de los procesos de regulación

Se ha propuesto una concepción integral del desarrollo de la autorregulación, principalmente con base en tres sistemas cerebrales: tallo cerebral, sistema límbico y regiones frontales, que en conjunto representan un sistema jerárquico vertical (Tucker, Derryberry, & Luu, 2000; Geva & Feldman, 2008; Feldman, 2009).

El primer sistema que toma importancia en la etapa neonatal es el tallo cerebral, porque la regulación se desarrolla con base en la consolidación del sueño-vigilia y el tono vagal cardíaco, dos marcapasos que se encuentran en el tallo cerebral, además de las neuronas adrenérgicas en el *locus coeruleus* que proveen el marco apropiado para la regulación de la atención (Feldman, 2009). A través de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral han inferido el estado de las conexiones de los relevos de la vía auditiva por ejemplo, las conexiones de los colículos inferiores con la amígdala, *locus coeruleus* y sustancia gris central periacueductal. Análisis que realizó Kagan y Snidman (2004), en niños inhibidos temperamentalmente y Geva et al. (2011) en neonatos con compromiso en el tallo cerebral.

Otro sistema que tiene relación con el tallo cerebral, es el sistema nervioso parasimpático. Si un estímulo estresante activa el sistema nervioso simpático y produce por ejemplo, aceleración cardíaca, es necesario, se contrarreste su acción mediante la activación del sistema nervioso parasimpático, si no se activa apropiadamente, dificulta que se

produzca la habituación y, en consecuencia, la respuesta ante el estímulo nociceptivo no disminuye y persiste el estrés (Snell, 2010).

Algunas regiones del sistema límbico, como el hipotálamo y sus conexiones con el tallo cerebral, participan en la regulación del sueño-vigilia, homeóstasis, procesos neuroendócrinos, sistema motor y estados motivacionales, que favorecen los rangos de excitación y vigilancia (Gaytán & Pasaro, 1998; Saper, 2008). Por otra parte, el cíngulo anterior, parte del sistema límbico, se relaciona con la autorregulación entre los 4 y los 15 años (Fjell et al., 2012). El cíngulo anterior es una interfase entre los procesos fisiológicos antes citados y los procesos corticales como la planeación (Blair & Diamond, 2008). La importancia del sistema límbico en edades tempranas se observa en el aspecto hedónico del acto de comer, debido a las proyecciones del núcleo del solitario hacia regiones orbitofrontales. Por lo que una alteración en estas conexiones no sólo afectaría el reflejo del gusto, sino las sensaciones viscerales del hambre, lo que dificulta a su vez, el vínculo madre-hijo y las conducta de adaptación relacionadas con necesidades fisiológica del neonato (Salas, Torrero, Regalado, & Rubio, 2012).

La corteza prefrontal (CPF) es importante en la regulación de respuestas autonómicas, y en la interpretación de sus estados internos para integrar reflejos como hambre, sed, micción y defecación. El trabajo de Chugani y Phelps (1991) ha demostrado actividad frontal desde los 6 meses y un patrón metabólico similar al del adulto a los 12 meses. La mielinización de estas regiones favorece la aparición de respuestas más complejas en el plano cognitivo y social. En el plano cognitivo, uno de los primeros procesos que emerge es la inhibición (Diamond & Doar, 1989) lo que demostraron Bell y Fox (1992) al encontrar modificaciones en el patrón de la actividad eléctrica de la corteza

frontal durante el período de demora de la tarea *AB* y asimetría en el análisis de coherencia en la corteza frontal y parietal, en bebés con mejor desempeño. Esto último podría relacionarse con mejor comunicación entre la CPF y otras áreas del SNC (Tau & Peterson, 2010).

2.5.-Desenlace conductual

Algunos posibles desenlaces conductuales debidos, en parte, a dificultades en el desarrollo de la autorregulación pueden ser sueño-vigilia, llanto excesivo, dificultades atencionales y problemas de conducta.

a) El sueño-vigilia refleja la maduración y la interacción apropiada entre la homeostasis, los ritmos circadianos y el medio ambiente. Las capacidades regulatorias pueden ser determinantes para que se consolide el sueño. Los neonatos que presentan alteraciones en el ciclo sueño-vigilia obtienen puntajes menores en el Bayley a los 12 meses (Gertner et al., 2002), presentan alteraciones en el desarrollo del SNC y se afecta su desarrollo psicológico, social y emocional (Jenni & LeBourgeois, 2006; Van den Bergh & Mulder, 2012; Troxel et al., 2013).

b) Llanto excesivo. Está definido como un llanto mayor a tres horas sin causa aparente durante los primeros tres meses de vida. De hecho, parece que el llanto excesivo en los primeros meses se ve reemplazado, alrededor de los nueve meses, por un estado de irritabilidad que, si persiste sin causa aparente, es un factor de riesgo para una pobre autorregulación emocional, dificultades cognitivas y conductuales (Stifter & Spinrad, 2002; Rao, Brenner, Schisterman, Vik, & Mills, 2004; Kim, 2011).

Es un hecho que el llanto excesivo afecta la interacción entre los padres y el hijo, por lo que resulta pertinente identificar los orígenes de dicha conducta. Miller y Newell

(2012) clasificaron a 158 bebés con llanto excesivo: bebés con cólicos, irritables debido a un origen músculo esquelético y los alimentados ineficientemente con desórdenes del sueño. Los autores especularon que las capacidades regulatorias son un mecanismo alterado en los bebés alimentados ineficientemente con desórdenes del sueño, en contraste con las otras dos clasificaciones. Ello podría deberse a que el acto de comer junto con prácticas parentales apropiadas de alimentación, permiten al bebé el ejercicio de las capacidades regulatorias, ya que atiende a las claves internas más que externas lo que le permiten estar satisfecho sin molestias estomacales. Además este ejercicio protege al niño de una desinhibición en el acto de comer en la adolescencia (Francis & Susman, 2009; Horodynski et al., 2011; Hunsberger et al., 2013).

c) Déficit de atención. Se ha propuesto que la disfunción de los procesos de regulación primaria comprometen los niveles de atención y reactividad (Calkins, Graziano, & Keane, 2007; Porges, 2011). De hecho, una forma del déficit de atención ha sido conceptualizada como una deficiencia de la autorregulación en el nivel emocional. Estos niños presentan un mayor riesgo de conductas oposicionistas y desafiantes, y desórdenes de personalidad en comparación con sujetos con déficit de atención sin dicha alteración. Estos sujetos se caracterizan por una baja tolerancia a la frustración, impaciencia, facilidad para llegar al enojo y reacciones emocionales más intensas que el resto (Althoff, Verhulst, Rettew, Hudziak, & Van der Ende, 2010; Bierderman et al., 2012).

d) Problemas de conducta. Se presenta una interacción importante entre la autorregulación y los problemas de conducta durante el desarrollo, interacción que es moderada por la familia y el ambiente (Calkins & Keane, 2009; Hardaway et al, 2012; Greenberg & Lippold 2013). Eisenberg et al. (2007) han propuesto dos perfiles de niños con dificultades

sociales: los altamente inhibidos, debido a sus dificultades en el control de la inhibición, se espera que sean propensos a problemas internalizados, como depresión, ansiedad y alejamiento social. Por otro lado, los niños con dificultades sociales con poco control que al presentar dificultades en el esfuerzo de control son más propensos a externar problemas de conducta como agresión, rebeldía y delincuencia.

3.-Escala de conductas neonatales de Brazelton (NBAS)

3.1.-Historia de la NBAS

Durante los años sesenta la neonatología conceptualizaba al bebé como un organismo pasivo que recibía cuidados. No se le podía ayudar a adaptarse al medio ambiente, ni se reconocía la capacidad de comunicación con los padres y el medio ambiente. Se consideraba al neonato como un organismo caótico e insensible (Brazelton, 1979, p. 79).

El desarrollo del NBAS fue posible a través de las observaciones de Brazelton, en las que reconoció diversos sistemas conductuales del bebé, como la capacidad de regular los estados de conciencia, la cualidad y armonía de sus movimientos, la búsqueda de experiencias o el rechazo de estas, y la forma de expresar su estado de confort. Debido a la sistematización de dichas observaciones, Brazelton desarrolló una serie de maniobras para inducir el repertorio conductual. Lo que facilita a los cuidadores reconocer las cualidades y dificultades del neonato y estar preparados ante sus solicitudes de ayuda para facilitarle la adaptación al medio ambiente (Nugent, 2013; Trevarthen, 2013).

En un principio, el NBAS fue construido para entender la conducta del neonato que se encuentra en las unidades de cuidados intermedios (UCIREN) o en las unidades de

cuidados intensivos (UCIN). Actualmente, el NBAS se utiliza para evaluar a dichos bebés así como, a los bebés que llegan a término sin complicaciones médicas (Hawthorne, 2005).

3.2.-Propósito de la NBAS

El propósito de la NBAS es entender la conducta del neonato prematuro o a término, y aumentar la confianza y sensibilidad de los cuidadores ante las solicitudes de ayuda del bebé. Es un instrumento que no solo evalúa anormalidades en el desarrollo, sino también los efectos de la experiencia intrauterina (Hawthorne, 2005; Trevarthen, 2013).

La NBAS es una observación sistemática de las respuestas del bebé ante la estimulación moderadamente aversiva y no aversiva. Los bebés deben encontrarse, al momento de la evaluación sin complicaciones médicas de importancia. La NBAS permite describir las fortalezas y dificultades del repertorio conductual del bebé, a través de 28 reactivos calificados en una escala de 9 puntos. Brazelton organizó el repertorio conductual del neonato en capacidades motoras, autonómicas, organizacionales y regulatorias de los estados de conciencia y su capacidad orientación visual e interacción social, además de una evaluación del estado neurológico, observado a través de 18 reflejos (Hawthorne, 2005; Nugent, 2013).

3.3.-Confiabilidad de la NBAS

La especificidad y la sensibilidad conforman la validez de un instrumento, es decir, la capacidad de que el instrumento mida lo que pretende medir. Por otra parte, la confiabilidad es la propiedad según la cual, un instrumento aplicado a los mismos fenómenos bajo las mismas condiciones, arroja resultados similares y congruentes. Es una medida de

determinación de la estabilidad y la consistencia interna del instrumento (Hernández-Sampieri, 2006).

En el caso del NBAS, Noble y Boyd (2012) reportan una sensibilidad del 80% y una especificidad del 79.8%. En contraste, califican la confiabilidad del instrumento como pobre. Moragas et al, (2007) reporta que el promedio de la confiabilidad de alfa de Cronbach de la NBAS es 0.65. Cabe señalar que el National Institute of Child Health and Human Development, en Boston, USA, ha tomado en consideración la importancia de la confiabilidad de todos los aplicadores del NBAS en los centros de todo el mundo, para lo cual las personas deben entrenarse en dicho instituto hasta que alcancen una confiabilidad igual o mayor al 85% con su entrenador. Quienes participan, reciben una certificación para aplicar la prueba. Los aplicadores del NBAS en el Instituto Nacional de Perinatología cuentan con dicha certificación.

4.-Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC).

4.1.- Utilidad y definición de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

Una de las ventajas del uso de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) en la clínica y la investigación es la constancia cuantitativa interindividual e intraindividual, resistencia a su modificación por agentes farmacológicos y por constituir un método objetivo no invasivo para examinar la vía auditiva en el tallo cerebral (Poblano et al, 1995). Por lo cual, el uso de los PEATC es el método más indicado para evaluar la vía auditiva del tallo cerebral en esta investigación.

Geva et al. (2013) han utilizado los PEATC para medir la integridad funcional del tallo cerebral en la etapa neonatal, porque es la primera vía sensorial que funciona desde la semana 24 del embarazo. De la misma forma, ha demostrado su utilidad para estudiar los eventos que ocurren durante la gestación (Mahajan et al., 2003), se han utilizado como un indicador de la madurez del SNC (Dipietro et al., 2011) y se reconoce que los PEATC son más sensibles y específicos - alrededor de un 90%-, para predecir una alteración posterior en el desarrollo que las imágenes de resonancia magnética convencionales (Valkama et al., 2000).

Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) son un reflejo secuencial de la actividad eléctrica cerebral de diferentes relevos de la vía auditiva del tallo cerebral, que ocurren en respuesta a un evento sensorial (Wilkinson et al., 2007; Silva-Pereyra, 2008).

La actividad eléctrica que registran los PEATC son los potenciales postsinápticos de un grupo de células piramidales activadas sincrónicamente, configuradas en paralelo o de forma perpendicular al cuero cabelludo, lo cual permite que sus campos eléctricos individuales se sumen para formar un dipolo, es decir, un campo con cargas positivas y negativas entre las cuales puede fluir la corriente (Wilkinson et al, 2007; Silva-Pereyra, 2008).

Los PEATC reflejan la velocidad de conducción del nervio asociada con el diámetro del oxígeno, la mielinización y la función sináptica a lo largo de la vía auditiva del tallo cerebral (Wilkinson et al, 2007; Silva-Pereyra, 2008).

Los cambios de voltaje que ocurren en respuesta al evento sensorial, se superponen a la actividad eléctrica cerebral de fondo y son, por lo general, demasiado pequeños para ser detectados en el registro del electroencefalograma (EEG), por lo que se tiene que realizar una técnica de procesamiento de la señal para poder extraerlos del resto del EEG. La técnica más utilizada para su obtención es la promediación, la cual supone que la actividad eléctrica cerebral de base varía de manera aleatoria, por lo cual, si se toman varios segmentos en los cuales se presentó el mismo estímulo, al promediarlos, esa actividad de base tenderá a desaparecer (González, 2001).

Los cambios de voltaje se describen en términos de su polaridad (positivos o negativos), amplitud, latencia y distribución topográfica craneal. La clasificación más utilizada es según su latencia: 1) de latencia corta, 2) de latencia media y 3) de latencia larga (Poblano et al., 1995; Aguirre- Moreno, 2010). El presente trabajo se enfocará en los PEATC de latencia corta, ya que son los que tienen mayor relevancia en la clínica del recién nacido.

Los componentes de latencia corta, que son los potenciales que se encuentran dentro de los 10 ms post-estímulo auditivo, son las ondas I a VII que representan la actividad de los núcleos del tallo cerebral, por lo que son llamados potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (Poblano et al., 1995; González, 2001).

4.2.-Bases neurológicas del desarrollo auditivo

El desarrollo de los procesos sinápticos es el evento crítico en la iniciación de la actividad eléctrica cerebral, ya que provee la mayor proporción de superficie para la integración de la actividad excitatoria e inhibitoria. Existe un buen paralelismo entre el desarrollo dendrítico

y los potenciales evocados. La migración casi se ha completado a las 24 semanas de gestación, aunque las capas de la corteza cerebral están pobremente desarrolladas. El pico del proceso de dentritización está entre las 25 y las 35 semanas de gestación, aunque continúan incrementándose posteriormente (Takashima et al, 1980; Poblano et al., 1995).

El feto humano es capaz de oír aproximadamente desde la semana 26 de la gestación, la atenuación que ofrecen las paredes abdominales y uterinas al sonido es de aproximadamente 30 decibeles (dB) a sonidos de 1000, sin embargo, la voz materna puede ser fácilmente transmitida por conducción de los tejidos corporales de la propia madre. Ya se ha demostrado que la voz materna puede ser distinguida de otras por el recién nacido (Poblano et al., 1995).

4.3.-Bases fisiológicas de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

Los generadores de los PEATC son los relevos más importantes de la vía auditiva que se encuentra en el tallo cerebral. La vía auditiva comienza en las células ciliadas de la cóclea del oído interno y alcanza a las neuronas de los núcleos cocleares. Las fibras del nervio auditivo se divide en dos ramas al penetran en el tronco encefálico. La rama ascendente termina en el núcleo coclear anteroventral, mientras que la rama descendente inerva los dos núcleos cocleares, dorsal y posteroventral (Nava-Segura, 1981; Hall, 1992; Kandel, 2008).

El núcleo coclear anteroventral y posteroventral contribuye con axones al cuerpo trapezoideo, el cual se extiende en la protuberancia en el complejo superior de la oliva. Las neuronas del núcleo coclear dorsal no emiten proyecciones hacia la protuberancia (Nava-Segura, 1981; Hall, 1992; Kandel, 2008; Aguirre-Moreno; 2010).

Los axones procedentes del complejo superior olivar emiten axones al lemnisco lateral, el cual alcanza al mesencéfalo. Algunos axones del lemnisco lateral terminan en su núcleo, pero su mayoría se extienden en sentido más rostral hacia los colículos inferiores de los tubérculos cuadrigéminos del mesencéfalo (Nava-Segura, 1981; Hall, 1992; Sainz-Trapága, 1994; Kandel, 2008).

Figura 3.- Vía auditiva central

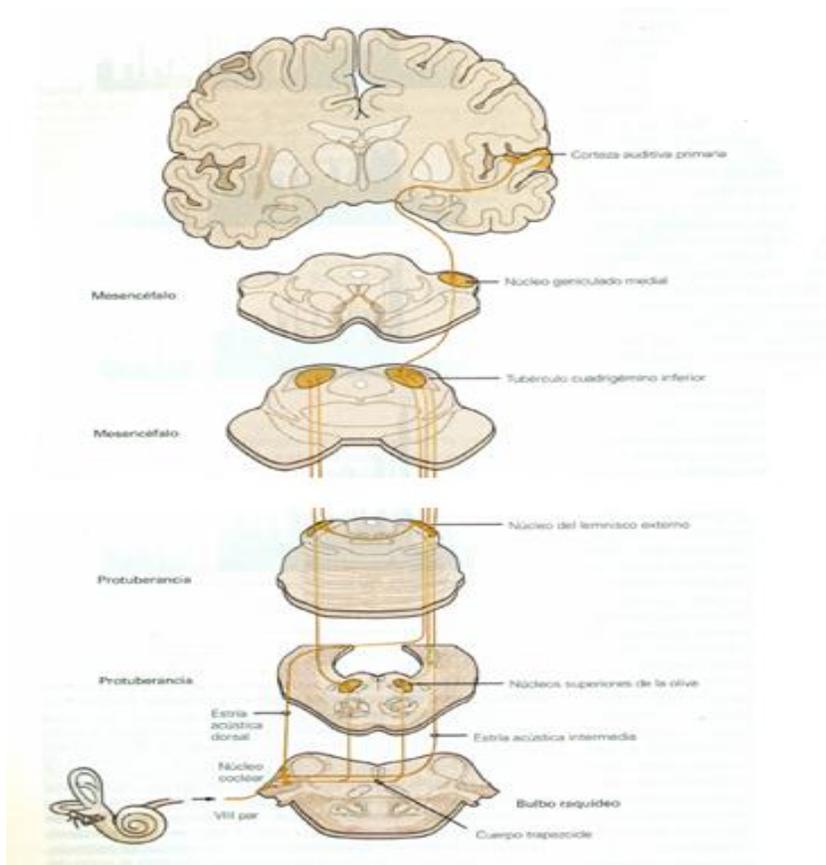


Figura tomada de Kandel (2008). La vía auditiva comienza en las células ciliadas de la cóclea del oído interno y alcanza a las neuronas de los núcleos cocleares, desde dónde envía axones al cuerpo trapezoide y, de ahí, a los núcleos del complejo olivar superior. La conjunción de dichos axones forman el lemnisco externo, de dónde parte a los colículos inferiores. La vía postsináptica se decusa y llega al núcleo geniculado medial para terminar, en la primera circunvolución del lóbulo temporal.

Los colículos inferiores se encuentran unidos por una comisura y de ellos salen fascículos, directos y cruzados, que alcanzan el cuerpo geniculado interno. Del cuerpo geniculado interno de cada lado nacen las llamadas “radiaciones acústicas” que se dirigen a la corteza auditiva. Las radiaciones acústicas emergentes atraviesan la cápsula interna y ascienden hasta el lóbulo temporal, alcanzando la corteza auditiva, región 41 y 42 de Broadmann (Nava-Segura, 1981; Hall, 1992; Sainz-Trapága, 1994; Kandel, 2008) (Ver Figura 5).

Muchas de las fibras colaterales de los tractos auditivos se dirigen directamente al sistema reticular del tallo cerebral. Otras colaterales se dirigen hacia el vermis cerebeloso (Kandel, 2008).

4.4.-Conceptos básicos y nomenclatura de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

Los PEATC fueron observados por primera vez por Jewett y Williston (1971) quienes describieron siete ondas que componen estos potenciales. Existe notable controversia sobre el origen de los generadores anatómicos. Los que se van a exponer a continuación están de acuerdo con Moore, debido a que su clasificación toma en cuenta el tamaño de los diferentes núcleos de la vía auditiva y las propiedades electrofisiológicas de cada núcleo (Jewett y Williston, 1971). Las latencias que se describen son de ondas absolutas estimuladas a 80 dB en neonatos de bajo riesgo (Poblano et al, 1995). Se describirán las siete ondas aunque en el presente trabajo solo se utilizaron las ondas I, III y V por su estabilidad y constancia interindividual y su uso clínico bien definido.

- *Onda I.* Se genera por la porción auditiva del VIII par craneal, en la parte del nervio, próximo a las células ciliadas de la cóclea del oído interno. Tiene una

latencia de 1.82 ms. Es el primer pico y el más prominente en los recién nacidos y representa la integridad funcional de la parte periférica de la vía auditiva (Poblano et al., 1995; González, 2001).

- *Onda II.* Se genera en los núcleos cocleares que se encuentran en la parte posterior, porción superior del bulbo raquídeo. La onda II se encuentra pobremente definida en neonatos y en algunos adultos. Tiene una latencia aproximada de 2.6 ms (Poblano et al., 1995; González, 2001).
- *Onda III.* Se genera en el núcleo medial del complejo olivar superior, o de Rasmussen. Presenta una latencia promedio de 4.57 ms. Es una onda que se distingue mucho en los recién nacidos y es muy constante (Poblano et al., 1995; González, 2001).
- *Onda IV.* Se genera en el núcleo dorsal del lemnisco lateral presenta una latencia promedio de 4.70 ms (Poblano et al., 1995; González, 2001).
- *Onda V.* Se genera en los colículos inferiores Presenta una latencia de 6.63. Es una onda que se presenta constantemente aún a intensidades bajas (Poblano et al., 1995; González, 2001).
- *Ondas VI y VII.-* La onda VI proceden del cuerpo geniculado medial y la onda VII de las radiaciones auditivas. Pueden estar o no presentes, ser simétricas o asimétricas en amplitud y latencia, y tener o no correlación clínicamente aparente (Sainz-trápaga, 1994; González, 2001).

Otros parámetros utilizados en la evaluación de los PEATC son las diferencias entre las latencias de las ondas principales, denominados intervalos interpico o intervalos inter-onda.

- *Intervalo I-III.* Se encuentra a partir del pico de la onda III, restándole la latencia de la onda I. En el recién nacido de término, a 80 dB puede tener 2.75 milisegundos. Representa el tiempo que pasa en recorrer la información neuronal en la vía auditiva, en la porción caudal dentro del tallo cerebral (Poblano et al., 1995; Wikilson et al., 2008).
- *Intervalo III-V.* Se obtiene de la sustracción a la latencia de la onda V, el valor de la onda III a 80dB, suele presentarse alrededor de 2.05 ms. Esta medida sugiere el tiempo de transmisión nerviosa en la porción rostral de la vía auditiva del tallo cerebral. Es decir, la conducción desde el VIII par craneal a través del espacio subaracnoideo hasta la región caudal, del puente (Poblano et al., 1995; Wikilson et al., 2008).
- *Intervalo I-V.* Es el resultado de restar la latencia de la onda V menos la onda I, presenta una latencia de 4.81 ms. Se trata de una medición muy importante conocida como el tiempo de transmisión central, el cual refleja la latencia que tarda la información en llegar desde la porción auditiva del VIII par craneal hasta su relevo auditivo en el mesencéfalo (Poblano et al., 1995; Wikilson et al., 2008).

En la siguiente tabla se describen las latencias de las principales ondas e intervalos inter-onda o interpico de los PEATC, a 80 dB en recién nacidos a término de bajo riesgo (n=30). Estos son valores generados por Poblano et al. (1995) en el mismo equipo donde se realizó el presente trabajo.

Tabla 2. Referencias de las latencias de las ondas absolutas e interpico de los PEATC

	Onda I	Onda III	Onda IV	I-III	III-V	I-V
X	1.82	4.57	6.63	2.75	2.05	4.81
DE	0.19	0.11	0.33	0.27	0.19	0.31

Las latencias están expresadas en milisegundos, X muestra una media aritmética, DE representa la desviación estándar de la media.

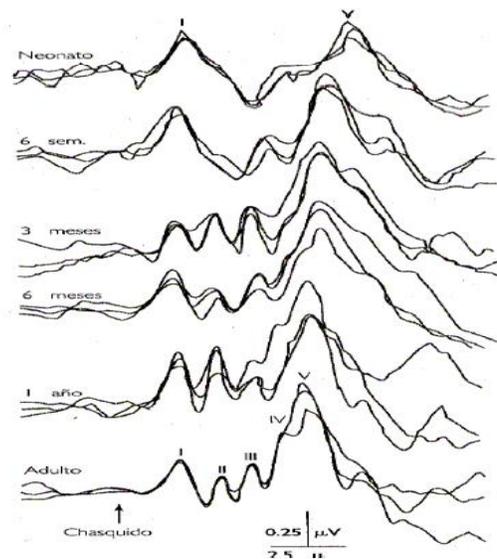
4.5.-Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en la etapa neonatal

La morfología de las ondas en el recién nacido son pequeñas en amplitud y tienen una medida cercana a la mitad de la del adulto. Conforme madura la vía auditiva –incremento de la densidad de mielina y la arborización, a lo que se suma la sincronización y sinaptógenesis-- las latencias disminuyen, las amplitudes incrementan y la velocidad de conducción aumenta (Sainz-trapága, 1994; González, 2001; Aguirre-Moreno, 2010).

En los neonatos, la onda I puede tener doble pico y ser bífida, tras la onda I se recoge una profunda deflexión negativa. El componente o la onda II no se define bien, no existe o es muy pequeño y se identifica con dificultad en edades tempranas, ya que se desarrolla entre los 3 y 4 meses de edad. La onda III es menos prominente y el cociente de amplitud a la onda I es menor, además, se observa que la deflexión negativa es menos prominente que la que aparece tras la onda I. La onda V es particularmente pequeña y el cociente de amplitud de la onda V entre la onda I en el recién nacido normal, ronda la unidad, mientras que su valor en el adulto la supera (Ver figura 6) (Sainz-trapága, 1994; González, 2001; Aguirre-Moreno, 2010).

En general, las latencias disminuyen y las amplitudes se incrementan con el avance de la edad; sin embargo, el cambio mayor se observa en la onda V, por consiguiente el intervalo I-V también disminuye al incrementarse la edad gestacional. Asimismo, se acepta dentro de la normalidad una diferencia inter-hemisférica ≤ 0.05 (Sainz-trapága, 1994; González, 2001; Aguirre-Moreno, 2010).

Figura 4.-Cambios en los PEATC con respecto a la edad.



Hacia el final del primer año de vida, la morfología de los PEATC comienza a parecerse a la de los adultos. El umbral de obtención de la respuesta del tallo cerebral disminuye en unos 10 dB en los primeros tres meses de vida y en 5 dB más hacia el final del primer año. A partir de los dos años, las latencias de las ondas se asemejan a las del adulto. La amplitud de la onda, en cambio, no alcanza los valores del adulto hasta los cinco años. Este efecto se relaciona con la maduración de los sistemas de integración biaural en el tallo cerebral (Sainz-trapága, 1994).

5.-Efecto de la RCF en el neurodesarrollo

Durante el análisis del efecto de la RCF en el neurodesarrollo solamente se utilizarán estudios que cumplan con lo siguiente: 1) El trabajo se realizó en seres humanos 2) Los sujetos con RCF fueron definidos como peso fetal estimado < al percentil 10 con alteración en la arteria umbilical o peso fetal estimado < al percentil 3. Definiciones aceptadas por la OMS y por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia 3) El trabajo fue escrito en inglés o en español. En el caso de neurodesarrollo y APIB solamente se encontraron 4 estudios en la base de datos de pubmed y en el caso del NBAS se encontraron 4 estudios.

La preocupación por el neurodesarrollo de los bebés con RCF es debido a su evolución. Amin et al (1997) encontró en una cohorte de 55 neonatos con RCF: 17 muertes cercanas al nacimiento, 5 muertes posteriores, 7 hemoorragia intraventricular grado I, 1 hemorragia intraventricular grado IV, 1 crisis convulsivas, 2 leucomalacia periventricular. En el seguimiento que realizaron hasta los 36 meses reportan 4 sujetos con parálisis cerebral, 1 con ceguera, 4 con dificultades visuales, 1 sordera, 6 con discapacidad mental y 11 dificultades de lenguaje. Cabe señalar que definieron RCF como ≤ 1250 gr de 36 SDG. Estos bebés corresponden a un percentil todavía menor al 3. Lo que refleja que estos bebés estaban muy comprometidos.

En bebés con RCF (PFE >p10 con alteración en la arteria umbilical) Padilla et al (2011) encontraron que al año de edad presentaban puntajes bajos en la escala motora del Bayley III sin que alcancen diferencia significativa. Parra-Savedra et al (2013) encontró que a los 2 años presentaron puntajes significativamente más bajos en todas las escalas del Bayley III. Asimismo, Leitner et al (2000) reportaron que los sujetos con RCF que

presentaron vasodilatación cerebral, a los 7 años tienen una mala ejecución en el WIPPSI. Asimismo, Larroque et al (2001) reportaron que adolescentes que padecieron RCF con un PFE < percentil 3 reportaron que tardaron más en entrar a la secundaria y reprobaron con mayor frecuencia el examen para entrar al bachillerato con mayor frecuencia que los adolescentes que fueron fetos con un crecimiento apropiado para su edad gestacional.

En contraste a los estudios antes citados, Sommerfelt et al (2000) reportó que a los 5 años solamente el 1% del coeficiente intelectual era debido a la RCF, sin embargo, son bebés con una edad gestacional mayor a 37 semanas en donde no presentan datos de peso al nacimiento. Asimismo, Padilla et al (2011) en el que reportan una pobre ejecución en el sistema motor sin que alcance una diferencia significativa.

La literatura no llega a afirmaciones concluyentes referentes al efecto de la RCF en el neurodesarrollo debido al análisis de diferentes formas de RCF. Es posible establecer que los bebés de RCF definidos como PFE < p10 con alteración en la arteria umbilical, sin tomar en cuenta el efecto de la prematuridad o la vasodilatación cerebral no sea suficiente para caracterizar de una forma completa el efecto de la RCF en el desarrollo del niño.

Por lo descrito anteriormente, podemos concluir que los bebés que se describen en los estudios de Amin et al (1997), Leitner et al (2000) y Larroque et al (2001) son bebés con una forma de RCF que compromete de una manera importante el desarrollo de estos sujetos en contraste con los bebés descritos por Sommerfelt et al (2000) que no son bebés prematuros y que muy probablemente no son formas de RCF. Cuestión que no podemos afirmar por la falta de datos de los sujetos durante la gestación y al nacimiento en dicho estudio.

5.1-Efecto de la RCF tardía en el neurodesarrollo en la etapa neonatal

En la literatura internacional, para la evaluación conductual del neonato se manejan principalmente dos escalas; la escala de conductas neonatales de Brazelton (NBAS) y la evaluación conductual para bebés pretérmino, por sus siglas en inglés (APIB) que también es utilizada para evaluar niños a término. Esta última se desarrolló a partir del NBAS, la principal diferencia radica en que la forma de calificar se organiza según los sistemas conductuales propuestos en la teoría sinactiva de Als (1982).

5.1.2.-Escala de conductas para prematuros (APIB)

Los estudios que evaluaron neurodesarrollo en sujetos con RCF describen lo siguiente Tolsa et al (2004) reportaron una diferencia significativa en el sistema de atención e interacción. Dubois et al (2008) en el sistema de atención e interacción y en el de regulación. Als et al (2012) en el sistema autonómico, motor y de regulación. A diferencia de Lodyginsky et al., (2008) quienes reportaron diferencias significativas en todo los sistemas evaluados.

Asimismo, es necesario mencionar que Tolsa et al (2004) y Lodiginsky et al (2008) evaluaron bebés con RCF entre las semanas 20 a 36 de gestación, mientras que Dubois et al. (2008) evaluaron neonatos entre las semanas 30 a 34. Por lo tanto, en los primeros dos trabajos no es posible definir la RCF según el momento del daño (temprana y tardía). Por lo tanto, en la literatura no se encuentran resultados claros del efecto de la RCF tardía en el neurodesarrollo en la etapa neonatal.

Por otra parte, además de la obvia reflexión sobre que el grupo de RCF presenta un peor desempeño en comparación con el grupo control, no queda claro si dicho desempeño es en toda su conducta, lo que merece un análisis en investigaciones futuras.

5.1.3.-Escala de Conductas neonatales de Brazelton (NBAS)

Con respecto a la NBAS, en términos generales se ha reportado un peor desempeño en el grupo de RCF que en el grupo control. Arditi et al (2007) observaron bajo desempeño en las escalas de habituación, motor, social interactiva y atención. Por otra parte, Cruz Martínez (2009) analizó que cuando los bebés presentaron alteraciones en el flujo cerebral frontal presentaron una mala ejecución en las escalas de social-interacción, atención y organización del estado en contraste con el subgrupo de RCF que presentó exclusivamente vasodilatación cerebral, y solo mostraron puntajes bajos en la escala motora del NBAS. Finalmente, Figueras et al (2011) en un grupo con RCF con vasodilatación cerebral, con menos de 34 semanas de gestación, encontraron un bajo desempeño en las subescalas de atención, social interactiva, motora y habituación. Cabe insistir que no hay homogeneidad en los resultados, por el estudio de diferentes formas de RCF con diferentes semanas de edad gestacional.

Uno de los aspectos valiosos de los estudios antes citados es el esfuerzo por correlacionar ciertas alteraciones de flujo con resultados en el neurodesarrollo. No obstante, falta articular las alteraciones de flujo, con las alteraciones morfológicas y metabólicas con las dificultades en el neurodesarrollo a corto y a largo plazo.

En el ánimo de entender las consecuencias de esta patología, falta discutir el efecto conductual más allá de enlistar los bajos puntajes que se obtienen en las escalas del NBAS

o del APIB en determinadas formas de RCF. Una discusión muy interesante en la neuropsicología con enfoque socio-cultural es el análisis del factor común de las alteraciones. Básicamente consiste analizar cuál es la alteración principal que ocasiona, en una buena medida, el resto de las alteraciones en los procesos superiores (Luria, 1981). Aunque ciertamente, esta propuesta es con niños o adultos, no con neonatos; parece factible proponer un análisis de este tipo, para población neonatal. Esto tendría valor teórico y clínico solamente si se realizará en una forma de RCF bien definida sin comorbilidades de importancia que afecten su conducta. Llegar a una conclusión general o al menos individualizada, sobre cuál es el proceso conductual que afecta de manera primordial el resto de los otros procesos, seguramente tendría una relevancia clínica en los procesos de prevención e intervención perinatal.

6.-Efectos de la restricción de crecimiento fetal en el sistema nervioso central

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos pubmed de los trabajos de investigación que incluyeran las palabras claves fetal growth restriction/ intrauterine growth retription/ fetal growth retardation and brain. La base de datos Pubmed arrojó 1689 resultados. De los cuales solamente 14 estudios cumplen los siguientes criterios de inclusión: 1) El trabajo se realizó en seres humanos 2) Los sujetos con RCF fueron definidos como peso fetal estimado < al percentil 10 con alteración en la arteria umbilical o peso fetal estimado < al percentil 3 definiciones aceptadas por la OMS y por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia 3) El trabajo fue escrito en inglés o en español. La literatura ha descrito el efecto de la RCF en el SNC en las siguientes categorías:

alteraciones metabólicas, relacionadas con los neurotransmisores, morfológicas y funcionales.

6.1.-Alteraciones metabólicas del SNC debidas a la RCF

Respecto de las alteraciones metabólicas, han reportado una reducción significativa del ratio de N-acetylaspartate (NAA)/colina en el grupo de RCF (Azpura et al., 2008; Story et al., 2011; Sanz-Cortés, 2014). La reducción del NAA refleja una reducción de la viabilidad neuronal y de la actividad de las neuronas (Story et al., 2011) o un retraso en la mielinización (Sanz-Cortés, 2014).

Asimismo, en grupos con RCF temprana han reportado que los niveles de mio-inositol no presentan diferencia con respecto al grupo control. El incremento de este metabolito generalmente se presenta después del daño cerebral. Por lo tanto, los resultados reflejan estabilidad entre la función y madurez de los astrocitos y la osmolaridad celular (Story et al., 2013).

Finalmente, con respecto a las alteraciones metabólicas del SNC, han reportado altos los niveles de lactato en fetos con RCF, pero no en todo el grupo de RCF analizado, sino solo en los fetos muy prematuros y severamente afectados por la RCF. Los niveles altos de lactato se asocian con un contenido de oxígeno bajo y dicho incremento se asocia con una agresión al SNC (Azpura et al., 2008; Cetin et al., 2011).

Uno de los objetivos de estos trabajos es identificar marcadores metabólicos de daño en el SNC. Es posible que evaluar únicamente la reorganización a nivel de microestructura del

SNC no represente las posibles alteraciones funcionales en el neonato y menos aún en el neurodesarrollo a largo plazo. Probablemente podría ser más útil si se combinarán dichos marcadores con marcadores morfológicos y funcionales junto con seguimiento en el neurodesarrollo.

Además, los neonatos son organismos en desarrollo que los mecanismos de plasticidad y los factores ambientales, en algunos casos son capaces de compensar las dificultades que se presentaron en útero. Por ejemplo, la Epilepsia Mioclónica Juvenil presenta una disminución en el radio NAA/Cho en regiones frontales y a pesar de esto, muchos de estos sujetos cognitivamente son perfectamente funcionales (Aldrete-Cortez, et al., 2008).

6.2. Alteraciones en los neurotransmisores debidas a la RCF

En la base de datos pubmed solamente se encontró un trabajo que evaluó alteraciones en los neurotransmisores en bebés con restricción de crecimiento fetal. El trabajo fue el de Manjarrez et al (2005) en el que describe una asociación inversa entre la amplitud de los componentes N100 y P200 de los PEATC y la fracción libre de L-Triptofano (precursor de la serotonina). Sin embargo, la RCF no fue definida según las normas de la OMS o la ACOG, por lo que no se describe a detalle los resultados de su trabajo.

6.3.-Alteraciones morfológicas del SNC debidas a la RCF

Con respecto a las alteraciones morfológicas en el SNC debidas a la RCF, en la etapa neonatal se ha descrito, menor volumen de la sustancia gris (28%) (Tolsa et al., 2004), menor volumen de ambos hipocampos (Lodigensky et al., 2008), menor grosor de la

corteza y retraso en el desarrollo cortical, es decir en el desarrollo de los giros (Dubois et al., 2008).

En contraste, Ramenghi et al., (2011) reporta que en el grupo de RCF, la maduración cerebral y la incidencia de lesiones cerebrales, no presenta diferencias significativas con el grupo control; sin embargo, cuando se analizan los bebés de RCF con redistribución cerebral encuentran un pequeño retraso en el índice de maduración. Por lo tanto, otra vez aparece la importancia de identificar y clasificar las diferentes formas de RCF. De lo contrario, es posible quedarse con la conclusión que señala Amin et al., 1997, la RCF presenta mayor incidencia de hemorragia intraventricular grado I, IV, crisis convulsivas y leucomalacia periventricular.

Entonces, por lo expuesto con anterioridad se puede interpretar que, como resultado de la fisiopatología de la RCF, se reduce el volumen de la sustancia gris, el tamaño de las estructuras (al menos las evaluadas). Es posible que esta reducción sea debida a una disminución del número de neuronas, las neuronas no llegaron correctamente a su destino, o algunas se murieron, o la formación de todas las sinapsis no fue exitosa.

Es posible suponer que el efecto del tamaño en las estructuras, en algunos sujetos se pueda compensar, al menos en parte, por procesos de plasticidad, que originen en una reorganización cortical funcional, lo que puede tener o no, un efecto en el desempeño conductual del bebé.

Con respecto al análisis del efecto de la RCF en el SNC al año de edad. Padilla et al (2011) reportó menor volumen del lóbulo temporal, ínsula; reducción en la sustancia gris en el lóbulo parietal, frontal, temporal e insular (bilateral). Incremento de la sustancia

blanca en el lóbulo parietal, frontal, occipital e insular y un decremento de la sustancia blanca en el cerebelo. No reportaron diferencias en el hipocampo con el grupo control. Por otro lado, Esteban et al. (2010) reportó una menor complejidad cortical de la sustancia gris y la sustancia blanca.

Con estos resultados se observa que los niños que padecieron RCF al año de edad presentan una diferencia en el patrón de distribución de la sustancia gris y blanca en los lóbulos cerebrales, particularmente en la corteza cerebral. Esto se podría relacionar con alteraciones en el neurodesarrollo como lo hizo Esteban et al (2010) mediante una regresión lineal asoció una menor complejidad cortical con alteraciones motoras y de lenguaje. Cabe señalar, que no se sostienen las diferencias en el volumen del hipocampo (Padilla et al., 2011), como lo sostiene Lodygensky et al (2008), por lo que algunas regiones se alcanzan a normalizar, aunque es muy probable que se afecte, el patrón de conectividad.

Asimismo, es necesario mencionar que Tolsa et al (2004) y Lodigensky et al (2008) evaluaron bebés con RCF entre las semanas 20 a 36 de gestación, Ramenghi et al. (2011) entre las semanas 25 a 36 de la gestación, Dubois et al. (2008) entre las semanas 30 a 34, Padilla et al. (2011) entre la semana 20 y 34 y Esteban et al (2010) antes de la semana 34. Por lo tanto, en los primeros tres trabajos no es posible definir si la RCF según el momento del daño (temprana y tardía). Por otro lado, Dubois et al (2008), Padilla et al (2011) y Esteban et al (2010) lo realizaron con bebés con RCF temprana por lo cual no se encuentra en la literatura resultados claros del efecto de la RCF tardía en el SNC en la etapa neonatal.

Es posible suponer que estas diferencias reflejen un patrón de conectividad diferente lo que puede relacionarse o no, con alteraciones en el neurodesarrollo. Esteban et al (2010)

señala que la disminución de la complejidad cortical se puede relacionar con la esquizofrenia y el déficit de atención. Aunque es preciso subrayar, que no se puede ser determinista, sobre todo frente a organismos en desarrollo.

Parece muy claro, que no se ha generado una articulación entre todos los hallazgos sobre el efecto de la RCF en el SNC como: las alteraciones metabólicas, morfológicas, funcionales y menos aún con su expresión de sintomatología conductual a largo plazo. No es posible pensar, que un solo nivel de análisis va a ser suficiente para predecir la evolución de un bebé, a menos que sea un daño cerebral extenso.

6.4.-Alteraciones neurofisiológicas debidas a la RCF

6.4.1-Alteraciones electroencefalográficas debidas a la RCF

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos pubmed de los trabajos de investigación que incluyeran las palabras claves fetal growth restriction/ intrauterine growth retriCTION/ fetal growth retardation and EEG. La base de datos Pubmed arrojó 41 resultados. De los cuales solamente 2 estudios cumplen los siguientes criterios de inclusión: 1) El trabajo se realizó en seres humanos 2) Los sujetos con RCF fueron definidos como peso fetal estimado < al percentil 10 con alteración en la arteria umbilical o peso fetal estimado < al percentil 3 definiciones aceptadas por la OMS y por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia 3) El trabajo fue escrito en inglés o en español.

Als et al (2012) y Als et al (2014) demostró que los bebés con RCF presentan una menor coherencia en el EEG, es decir menor conectividad entre regiones adyacentes del SNC, antes de comenzar a recibir los apoyos del Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP).

6.4.2. Alteraciones de los potenciales evocados visuales debido a la RCF

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos pubmed de los trabajos de investigación que incluyeran las palabras claves fetal growth restriction/ intrauterine growth retriiction/ fetal growth retardation and visual evoked potentials. La base de datos Pubmed arrojó 13 resultados. De los cuales solamente 4 estudios cumplen los siguientes criterios de inclusión: 1) El trabajo se realizó en seres humanos 2) Los sujetos con RCF fueron definidos como peso fetal estimado < al percentil 10 con alteración en la arteria umbilical o peso fetal estimado < al percentil 3 definiciones aceptadas por la OMS y por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia 3) El trabajo fue escrito en inglés o en español.

Thordstein et al (2004) demostró que los bebés con RCF a las 40 y 46 semanas de edad corregida presentan latencias prolongadas en la N200 y en la P100. Este retardo en las latencias corresponde a un retraso en la maduración del sistema visual de tres semanas. En la semana 40 se observa una reducción de la amplitud que ya no se presenta en la semana 46. Es decir, las alteraciones se normalizan con el desarrollo.

Por otra parte, Sherjon et al (1996), a los 6 meses de edad de los bebés que padecieron RCF con redistribución cerebral, (también conocida como vasodilatación cerebral o en inglés como como brain sparing), presentaron un acortamiento de las latencias. Es probable que la razón del acortamiento de las latencias sea que dichos sujetos padecieron mayor estrés, que un feto que no sufrió redistribución de flujos a nivel cerebral. Asimismo es posible, que en alguno de estos niños se les aplicará glucocorticoides, medicamento que acelera la maduración.

La misma cohorte de sujetos evaluados por Sherjon et al (1996), Sherjon et al (2000) la siguieron hasta los 5 años, momento en el cual observaron una alteración en el desarrollo cognitivo, particularmente, en la integración visomotora. Ellos postulan que la aceleración de las latencias a los 6 meses de edad no sostiene apropiadamente el desarrollo cognitivo a los 5 años.

Esta misma cohorte fue seguida hasta los 11 años de edad y Kok et al (2007) encontraron que no se presentan diferencias en el desarrollo del funcionamiento visual entre los grupos. Solamente describe una incidencia del 12% de niños con estrabismo, lo que corresponde a 3 veces más que en una población normal.

Cabe señalar que Thordstein et al (2004) evaluó sujetos entre las semanas 30 a 37 mientras el equipo de Sherjon et al (1996) evaluó bebés que presentaron RCF antes de la semana 33 con efecto de vasodilatación cerebral. Por lo que no pueden ser comparables los resultados entre los estudios. Por otra parte, es muy interesante el seguimiento de la cohorte que realiza el grupo de Sherjon ya que sugiere que el camino del desarrollo que sigue este grupo de sujetos es diferente a los sujetos normales, aunque dicho patrón de neurodesarrollo no necesariamente resulte en una anormalidad.

6.4.3 Alteraciones de los potenciales somatosensoriales debidos a la RCF

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos pubmed de los trabajos de investigación que incluyeran las palabras claves fetal growth restriction/ intrauterine growth retriCTION/ fetal growth retardation and visual evoked potentials. La base de datos Pubmed arrojó 5 resultados. De los cuales ninguno cumplió los siguientes criterios de inclusión: 1) El trabajo se realizó en seres humanos 2) Los sujetos con RCF fueron definidos como peso

fetal estimado < al percentil 10 con alteración en la arteria umbilical o peso fetal estimado < al percentil 3 definiciones aceptadas por la OMS y por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia 3) El trabajo fue escrito en inglés o en español.

6.4.4. Alteraciones de los potenciales relacionados a eventos debidos a la RCF

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos pubmed de los trabajos de investigación que incluyeran las palabras claves fetal growth restriction/ intrauterine growth retription/ fetal growth retardation and event-related potentials. La base de datos Pubmed arrojó 37 resultados. De los cuales 1 estudio cumplió los siguientes criterios de inclusión: 1) El trabajo se realizó en seres humanos 2) Los sujetos con RCF fueron definidos como peso fetal estimado < al percentil 10 con alteración en la arteria umbilical o peso fetal estimado < al percentil 3 definiciones aceptadas por la OMS y por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia 3) El trabajo fue escrito en inglés o en español.

Black et al (2004) evaluó a bebés con RCF tardía con vasodilatación cerebral con un paradigma de reconocimiento de memoria en potenciales relacionados a evento y encontró una maduración acelerada. Además de un patrón de deflexión diferente ante el estímulo novedoso (la voz del extraño diferente). Lo que aumenta evidencia a la posición de maduración acelerada en la etapa neonatal a esta forma específica de RCF, cabe señalar que es probable que la maduración acelerada de un sistema no corresponda a la maduración de otro sistema. Asimismo, los autores señalan que es probable que la maduración acelerada no sostenga apropiadamente el desarrollo cognitivo a largo plazo.

6.4.5. Alteraciones de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral debidos a la RCF

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos Pubmed, Web of Knowledge, Science, las primeras 5 páginas de Google Académico, de los trabajos de investigación que incluyeran las palabras claves fetal growth restriction/ intrauterine growth retription/ fetal growth retardation and brainstem auditory evoked potentials/brainstem auditory evoked response.

Las bases de datos en total arrojaron 24 estudios de los cuales 17 corresponden a estudios con humanos, y están escritos en inglés o en español. Estos estudios fueron los siguientes: Coenrad et al., (2011), Delorme et al., (1987) Jiang et al., (1991), Jiang et al.,(2002), Jiang et al., (2004), Kesson et al., (1985); Kim et al., (1995), Kohelet et al., (2000), Mahajan et al., (2003), Pettigrew et al., (1985), Saintage et al., (1986), Sarda et al., (1992), Soares et al., (1988), Todorovich et al., (1987). Asimismo, se detectó la presencia de estudios de los años 70's Dobbing y Sands (1973), Fancourt et al., (1976), Glass et al. (1971). Los cuales fue imposible conseguir el manuscrito y en el resumen no definen con claridad a sus sujetos de estudio. De los estudios que se pudieron obtener los manuscritos que se realizaron desde los años 80's en adelante se detectó que solamente el estudio de Jiang et al., (2004) la RCF se encuentra definida según la OMS o la ACOG.

Jiang et al (2004) registro PEATC a diferentes tasas de estimulación y reportó que no existen diferencias entre los bebés con RCF y los controles, ni si quiera durante la tasa más alta de estimulación. Observan un ligero incremento del intervalo III-V ante tasas de estimulación altas, lo que sugiere una disfunción neural central sutil por alteración en la mielinización. Esto puede estar asociado al tamaño pequeño de la cabeza debido a la RCF. Debido a que ellos postulan una relación inversa entre el tamaño de la cabeza y la velocidad de las latencias sobre todo en sujetos con patologías como la RCF.

7.-Relación entre las alteraciones conductuales y las alteraciones del SNC en la RCF en la etapa neonatal.

Algunos estudios han realizado el esfuerzo de correlacionar de los resultados conductuales con al análisis morfológico del SNC. Lodigensky et al (2008) encontró alteraciones en el hipocampo y demostró que no existe una correlación entre el APIB y los resultados morfológicos del hipocampo. En el caso de Tolsa et al (2004) correlaciono la disminución del volumen de la sustancia gris cortical con la ejecución en la escala de atención e interacción del APIB. Al igual que Dubois et al (2008) quienes correlacionaron los resultados significativos del APIB con el menor desarrollo de los giros.

Por otra parte, particularmente el grupo de Figueras ha relacionado las alteraciones de flujo sanguíneo con el neurodesarrollo. Cruz-Martínez et al. (2009) relacionaron la alteración del flujo cerebral frontal y una peor ejecución conductual en el NBAS, al igual que Figueras et al (2011) con la redistribución de flujo de la arteria cerebral media y una mala ejecución en el NBAS. Por otro lado, Arditi et al (2007) relaciono la asimetría en la circulación del flujo cerebral con la pobre ejecución en la NBAS.

Finalmente, en lo que se refiere a estudios neurofisiológicos como los PEATC se han hecho pocos intentos por articular los resultados de diferentes niveles de análisis del efecto de la RCF en el SNC. Manjarrez et al (2005) describió una asociación inversa entre la amplitud de los componentes N100 y P200 de los PEATC y la fracción libre de L-Triptofano en bebés con RCF, de los cuales no tenemos la seguridad que todos sean RCF.

Como se refleja en esta sección son pocos los esfuerzos que se han realizado para articular la evidencia de diferentes niveles de análisis en el efecto de la RCF. Solamente al

realizar dicho esfuerzo se podrá dar significado al menor volumen de la sustancia gris cortical o a un alargamiento de las latencias de los PEATC. De otra forma, solamente se enlista una serie de características ante un evento adverso como es la RCF.

7.1.-Estudios previos: relación de variables conductuales y variables de los PEATC en etapas neonatales.

Geva y Feldman (2008) han propuesto al tallo cerebral como la base neuroanatómica de las capacidades regulatorias de los neonatos. Los PEATC son útiles para medir la integridad funcional del tallo cerebral ya que dicha estructura es sensible a la hipoxia u otros tipos de daño (Hernández-Zamora & Poblano, 2014). Asimismo, esa vía sensorial es la primera que desarrolla (comienza a las 24 semanas de gestación) por lo que es una buena herramienta para estudiar los eventos adversos durante la gestación y el período neonatal (Mahajan et al, 2003). Además de que algunos autores han utilizado el tiempo de conducción central como medida de maduración del SNC. (Diprieto et al, 2011), o como una herramienta útil para monitorear el grado de disfunción del SNC en neonatos de alto riesgo (Murray et al., 1989). En ese sentido, algunos autores han medido la integridad funcional del tallo cerebral y su relación con algunos aspectos conductuales. Son escasos los estudios que se encuentran en la base de datos PUBMED.

Vohr et al (1989) plantean es que los PEATC en los neonatos con concentraciones de bilirubina moderada posiblemente presenten alteraciones en su llanto debido a la proximidad anatómica del tallo cerebral con los nervios VIII, IX, X y XII (nervios involucrados en controlar el llanto). Encontraron que los niveles de bilirubina correlacionan positivamente con los tiempos de conducción de los PEATC pero no correlacionan significativamente con los porcentajes de fonación.

Vohr et al (1990) propone que los neonatos con concentraciones moderadas de bilirubinas presentan puntajes menores en el NBAS y un incremento de los tiempos de conducción de los PEATC. Encontraron una correlación negativa con la subescala del NBAS orientación, rango del estado, e ítems que involucran un procesamiento auditivo con el incremento de concentraciones de bilirrubina y aumento de la latencia de la onda V de los PEATC.

Geva et al (2013) reportaron que los neonatos nacidos pretérmino que tienen una disfunción del tallo cerebral, a los 4 meses muestran mayores dificultades para fijar la mirada, en un paradigma de interacción social como es el de cara-cara. Lo que demuestra el rol del tallo cerebral en la construcción de la conducta social.

Geva et al (2014) reportaron una relación entre los neonatos con una disfunción del tallo cerebral y las características temperamentales específicamente las de un comportamiento inhibido (dificultad para regular e iniciar una conducta en un paradigma de interacción social).

Como mencioné con anterioridad la literatura sobre las bases neuroanatómicas de características temperamentales en etapas tempranas es escasa. Los estudios sobre las características temperamentales o sobre la conducta en etapas neonatales generalmente son realizados con evidencia que tiene un grado de subjetividad, por lo que vale la pena acrecentar el cúmulo de la evidencia sobre marcadores biológicos de alteraciones temperamentales que inciden en la conducta. Lo que en algún momento esperamos que sea de utilidad para identificación temprana de niños con riesgo y el desarrollo de programas de prevención.

Método

1.-Justificación

La RCF tardía repercute sobre el desarrollo del sistema nervioso central, produce alteraciones que abarcan desde problemas de atención hasta graves trastornos de adaptación. Es frecuente que estas alteraciones se detecten hasta que las fases críticas del desarrollo han pasado, provocando elevados costos de atención y pobre respuesta en la rehabilitación.

Por otra parte, se ha propuesto que el desarrollo del tallo cerebral es la base neuroanatómica del repertorio conductual neonatal. Que contribuye de manera importante al desarrollo normal de las capacidades regulatorias, las cuales forman parte del temperamento. Las capacidades regulatorias son fundamentales para la adaptación exitosa al medio. Curiosamente es poco lo que la investigación científica ha aportado en el campo de los biomarcadores biológicos del temperamento que permitirían la identificación temprana de niños con factores de riesgo para alteraciones en su neurodesarrollo.

Con base en lo anterior, resulta evidente la importancia de estudiar la relación que puede existir entre la integridad funcional en el desarrollo del tallo cerebral en la RCF tardía y su repercusión sobre las capacidades regulatorias del neonato.

2.-Planteamiento del problema

En nuestro país, la RCF es un problema que se presenta en el 12% de todas las mujeres embarazadas. Existe un amplio conocimiento del efecto de la RCF sobre el neurodesarrollo de estos bebés. Diversos estudios han planteado que la RCF puede provocar desde

alteraciones sutiles en el neurodesarrollo como problemas de aprendizaje hasta lesiones neurológicas como parálisis cerebral.

Los neonatos que no evolucionaron a un establecimiento de un daño cerebral, generalmente en su neurodesarrollo a largo plazo presentan alteraciones sutiles como problemas de aprendizaje o de conducta. Estos niños en la etapa neonatal presentaron irritabilidad, y fue difícil su manejo. Roza et al (2008) describió una asociación entre los neonatos con RCF y un temperamento difícil.

Este tipo de alteraciones sutiles que se presentan en la RCF desde el primer mes de vida, condicionan la pérdida de la adaptativa en el recién nacido y por ende, de su capacidad para enfrentar de una manera exitosa al medio ambiente. De hecho, se puede suponer que toda interferencia en el desarrollo del tallo cerebral repercute sobre la formación de los procesos de autorregulación que se integran en regiones corticales; lo cual repercute a lo largo de la vida.

Con base en lo anterior, el problema estriba en intentar determinar si la RCF altera la integridad del tallo cerebral y las capacidades regulatorias del neonato y si es posible detectar dicha alteración en la Escala de Conductas Neonatales de Brazelton (NBAS) y en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC).

3.-Objetivos

Objetivo general

Analizar si la RCF tardía altera las capacidades regulatorias del neonato y si es posible detectarlo tanto en la Escala de Conductas Neonatales de Brazelton (NBAS) como en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC).

Objetivos específicos

1. Analizar si la RCF tardía deteriora las capacidades regulatorias del neonato
2. Determinar si la RCF tardía afecta la respuesta de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.
3. Evaluar si se presenta una disfunción del tallo cerebral en la RCF tardía expresada en ≥ 1.5 DE del intervalo I-V de los PEATC, se asocia con el deterioro de las capacidades regulatorias del neonato evaluadas por el NBAS.

4.- Hipótesis

Hipótesis General

H_i La restricción del crecimiento fetal tardía deteriora las capacidades regulatorias del neonato.

H_o Las capacidades regulatorias se mantiene inalterado ante la restricción del crecimiento fetal tardía.

Hipótesis Específicas

H_i La restricción de crecimiento fetal tardía deteriora las capacidades regulatorias del neonato evaluadas en la NBAS

H_i La restricción de crecimiento fetal tardía afecta la respuesta de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

H_i La disfunción del tallo cerebral expresada en ≥ 1.5 DE del intervalo I-V de los PEATC que se presentan en la RCF, se asocia con el deterioro de las capacidades regulatorias del neonato evaluadas por el NBAS.

5.-Criterios de Inclusión, no inclusión y eliminación

Grupo experimental

a) Criterios de inclusión:

- a. Producto de un embarazo único.
- b. Diagnosticados con RCF tardía

b) Criterios de no inclusión:

- a. Fetos con diagnóstico de malformaciones o cromosopatías.

c) Criterios de eliminación:

- a. Que presenten durante el transcurso del estudio, alguna enfermedad del oído o de la vía auditiva.
- b. Que presente ictericia Kramer II, enfermedades neurológicas o alteraciones periféricas en los PEATC.

Grupo control.

a. Criterios de inclusión:

- a. Producto de embarazo único.
- b. Sin presencia de padecimientos de importancia

b. Criterios de no inclusión:

- a. Bebés de embarazos con antecedentes de patologías: preeclampsia y diabetes
- b. Feto con diagnóstico de malformaciones o cromosopatías

c. Criterios de eliminación:

- a. Que presenten durante el transcurso del estudio, alguna enfermedad del oído o de la vía auditiva.
- b. Que presenten alteraciones periféricas en los PEATC o alteraciones neurológicas neonatales.

6.-Diseño del estudio

6.1.-Tipo de diseño

El estudio es observacional de tipo descriptivo, comparativo y transversal

6.2.-Tipo de muestreo

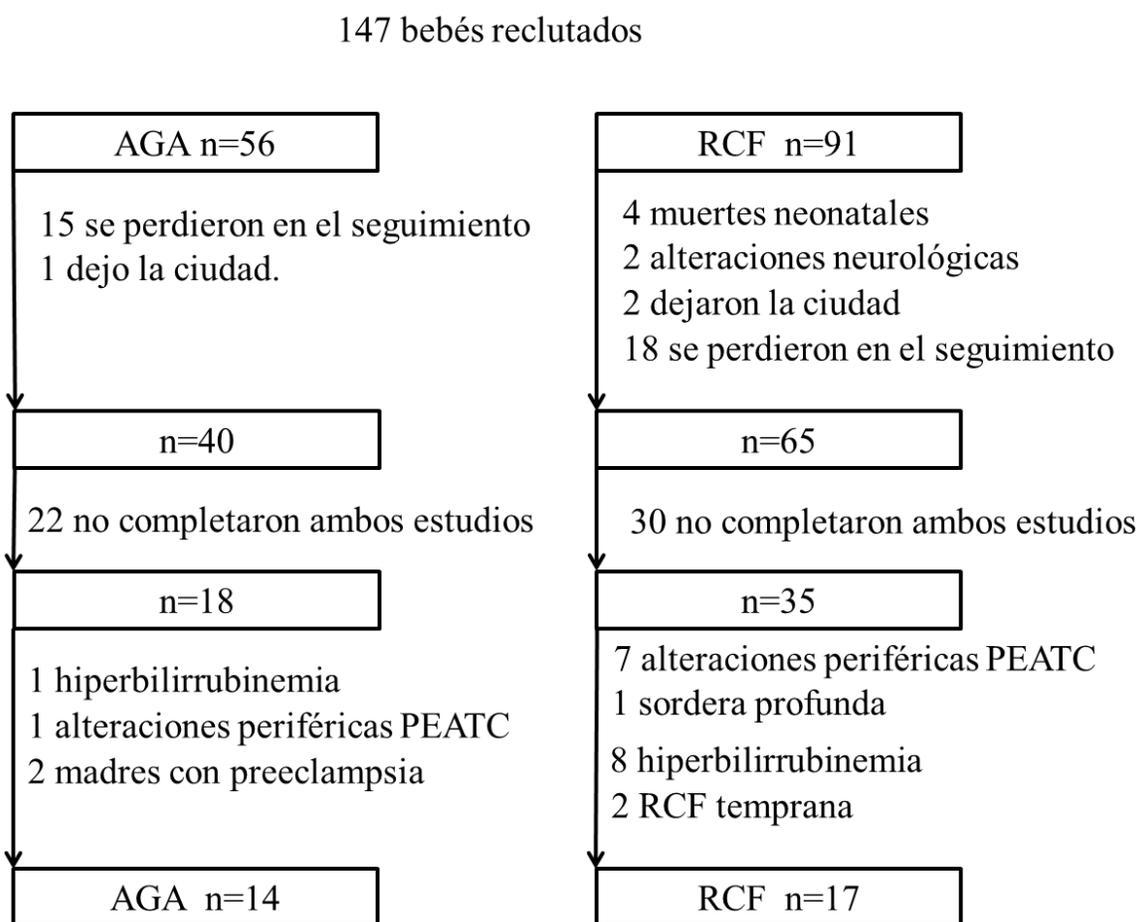
El tipo de muestreo fue intencional, ya que la muestra fue elegida por la participación voluntaria de los padres de los bebés que se encontraban siendo pacientes del servicio de Materno-Fetal durante el todo el 2012 y el 2013.

6.3.-Sujetos

Se reclutaron 147 sujetos. 91 correspondieron al grupo con RCF y 56 al grupo control. En el grupo control 42 sujetos fueron excluidos por que no completaron ambos estudios, las madres presentaron preeclampsia o los bebés presentaron hiperbilirrubinemia y alteraciones periféricas de los PEATC. El grupo control final se encuentra integrado por 14 sujetos.

En el grupo con RCF, 74 neonatos fueron excluidos por que no completaron ambos estudios, fallecieron, presentaron alteraciones neurológicas, alteraciones periféricas en los PEATC o presentaron RCF de aparición temprana, es decir antes de las 34 semanas de gestación. El grupo con RCF final estuvo constituido por 17 sujetos (Ver figura). Todos los sujetos del estudio pertenecen a un nivel socioeconómico bajo, las madres no tienen historia de tabaquismo o de abuso de drogas.

Figura. Sujetos del estudio.



6.4.-Instrumentos

6.4.1.-Equipo y procedimiento de registro de los PEATC

Se usaron los siguientes aparatos: Equipo Viking (Nicolet Biomedical Inc, Madison, WI, USA) durante sueño fisiológico. El registro se desarrolló de acuerdo a los estándares internacionales IFCN (1994) durante la semana 42 ± 10 días de edad corregida.

El registro se llevó a cabo en cada sujeto en posición supina en sueño natural, inducido por desvelo, después de haber sido alimentado en un cuarto a prueba de sonido. Se emplearon electrodos de superficie, de acuerdo con la técnica 10-20 internacional, con electrodo activo en mastoides, de referencia a Cz con tierra en FPz.

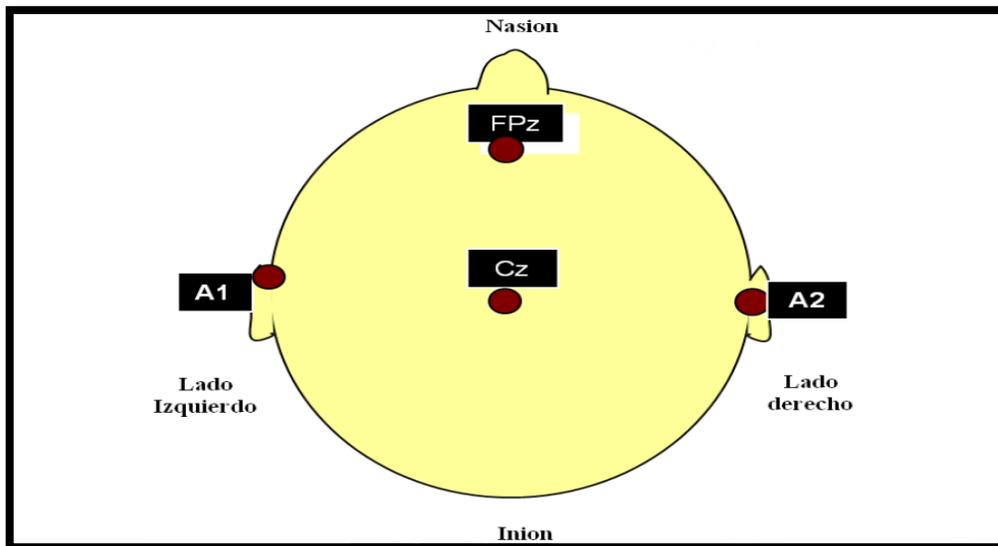
La activación será a través de estímulos breves tipo clicks rarefacción, unilateral (monoaural) a una frecuencia de 10 a 20/seg (11.4Hz) durante 0.1ms (100 microsegundos) a una intensidad de 80 dB nHL y un enmascaramiento contralateral 40 dB Nhl, aplicado un total de 1000 a 3000 (1500 en promedio) estímulos, con una amplitud de 0.5uV / división. El estímulo fue enviado monoauralmente a través de un audífono (Telephonics Co., Huntington, New York) con enmascaramiento contralateral a 40 dB, en trenes de 1500 pulsos por dos ocasiones. Los filtros pasabanda que se utilizarán son: filtros bajos 10 – 30Hz (150Hz) y filtros altos 2500-3000 Hz (3000 Hz). Los filtros bajos pueden utilizarse entre 100 – 200Hz para disminuir artefacto muscular.

En los casos que no se encontraron respuesta a 20 dB, con la finalidad de alcanzar el umbral mínimo, se incrementó la intensidad de respuesta de 10 dB en 10 dB hasta obtener la respuesta de la onda V. Los artefactos fueron automáticamente rechazados cuando la impedancia auditiva fue mayor a 5 K Ω . Asimismo, con el objeto de no incluir la actividad

muscular, el técnico calificado, encargado de monitorear los registros, no permitió que se promediaran los PEATC, en los casos en los que el sujeto se encontraba en movimiento. El análisis considerado fue de una ventana de 10 ms con filtros de 150-3000 Hz.

Haciendo uso de un cursor manual, se midieron las latencias absolutas de las ondas I, III y V, desde el valle hasta la cresta de la onda; por el contrario, las latencias interpico I-III, III-V, I-V y la amplitud de las mismas, fueron calculadas automáticamente por el programa. De acuerdo al intervalo I-V, el oído que registró la respuesta más rápida, según el intervalo I-V, se utilizó en el análisis estadístico. Este procedimiento dejó fuera las posibles alteraciones periféricas (Poblano et al., 2002).

Figura 6 .- Montaje durante el registro de los PEATC



6.4.2. Escala evaluación de conductas neonatales de Brazelton (NBAS).

La escala de conductas neonatales de Brazelton (NBAS), fue aplicada en la semana 42 ± 10 días. La NBAS está dividida en 6 áreas conductuales puntuadas del 1 al 9. El puntaje 9 representa el mejor desempeño para algunas áreas, mientras para otras como es el caso de

las subescalas de rango del estado y función motora el mejor desempeño es puntuado por el 5. La evaluación del infante se realizó entre dos comidas en un cubículo pequeño, sin ruido y con una temperatura entre los 24 y 28° C, ante la presencia de al menos uno de los padres. Las áreas evaluadas fueron: orientación (incluye respuestas ante estímulos visuales y acústicos), rango del estado (pico de excitación, rapidez para excitarse, irritabilidad y cambios de estado), motor (tono general, madurez, jalarse para sentarse, movimientos defensivos y nivel de actividad), regulación del estado (capacidad para ser consolado, para consolarse por sí mismo, habilidad de llevarse la mano a la boca y respuesta al abrazo) y sistema nervioso autónomo (temblores, sobresaltos y labilidad del color de la piel).

La evaluación es semi-estructurada, sin embargo, ciertos rubros de la evaluación se deben realizar en determinado estado del bebé- dormido, alerta- y la secuencia de administración es relativamente invariante. Además, de la importancia del Rapport que el examinador pueda desarrollar con el neonato (Lester et al, 2004). El equipo que se requiere es una linterna, una pelota roja, una sonaja, una campana, un soporte de la cabeza, un reloj la hoja de calificación de la prueba.

Para calificar, primero se otorga la puntuación a cada uno de los rubros de la subescala (1 al 9), después se suman las puntuaciones para cada subescala y el puntaje total se divide entre el número de ítems que compone la subescala; es decir, $\text{Puntaje} = \frac{\text{Suma total de la subescala}}{\text{el número total de rubros que componen cada subescala}}$. Con lo que se obtiene al final un total de seis puntuaciones (Mercado, 1990; Lester et al, 2004).

6.4.3. Instrumentos para la medición de las variables control.

Se midieron las variables de la madre que tienen una influencia importante en el neurodesarrollo del infante tales como: coeficiente intelectual, ansiedad, autoestima, confianza y expectativas que tenga en su tarea de crianza, también se generó un reporte acerca de la conducta neonatal.

Para evaluar autoestima se utilizó el inventario de Coopersmith. Las puntuaciones se clasificaron en baja y alta, el punto de corte fue <18 puntos (Surkan et al., 2008).

Para evaluar ansiedad se utilizó el Inventario de ansiedad rasgo-estado (IDARE), el cual consta de dos escalas: estado y rasgo. La primera mide los niveles actuales de ansiedad del sujeto y la segunda es útil para conocer a los sujetos con propensión a la ansiedad (Spielberg & Díaz-Guerrero, 1975).

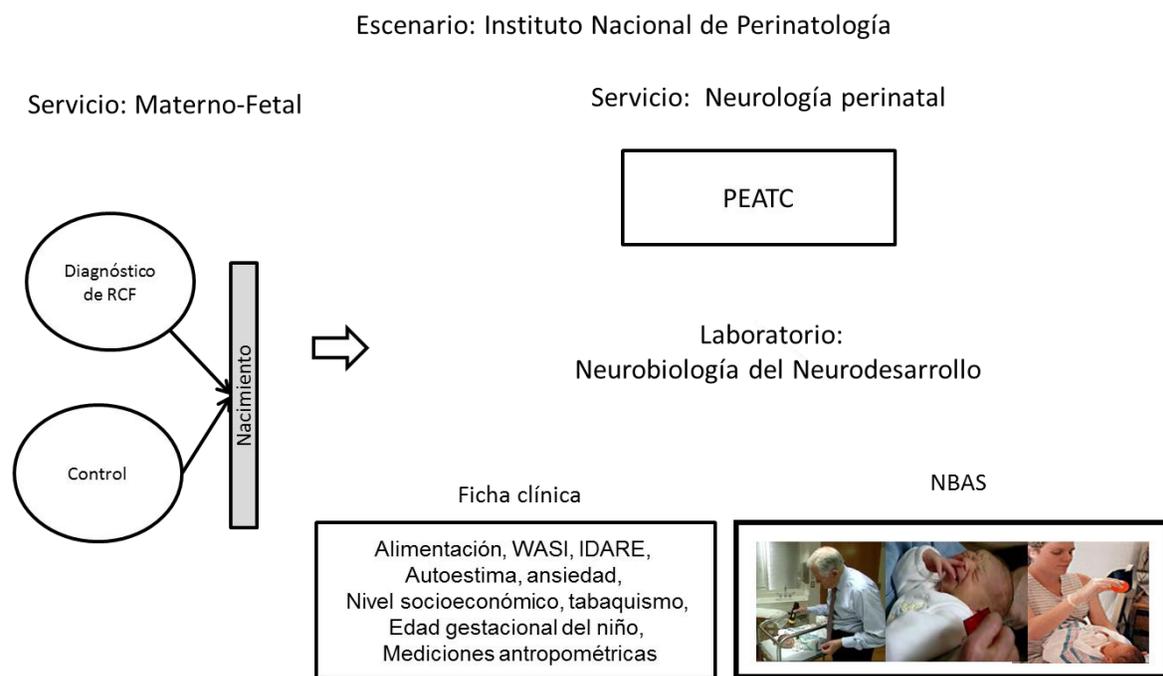
Para evaluar la confianza de la madre en su tarea de crianza y obtener un reporte de la conducta neonatal se utilizó la escala madre-bebé (MABS). La escala se divide en dos partes, las percepciones que tienen los padres sobre sus hijos y la percepción que tienen los padres sobre ellos mismos (Wolke, 1995).

Para valorar el Coeficiente intelectual de la madre se utilizó la versión traducida al español de la prueba reducida de Wechsler Adults Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1981). Esta prueba consiste en la aplicación de las subescalas de información, comprensión, semejanzas y cubos. La escala proporciona un coeficiente intelectual verbal, ejecutivo y total. Para la presente investigación se utilizó el coeficiente intelectual total.

6.5.-Procedimiento

Los embarazos fueron semanalmente monitoreados de acuerdo a los protocolos del servicio de Medicina Materno-Fetal del INper, Se monitoreo el peso fetal estimado (PFE), se siguió la pulsatilidad de la arteria umbilical (Um), el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (ACM) y el índice de pulsatilidad del ducto venoso (DV), el índice del fluido amniótico, el perfil biofísico incluyendo las pruebas de estrés.

Figura 7. Procedimiento del estudio en los distintos escenarios del INper.



La decisión de terminar el embarazo fue basada en los protocolos clínicos en los cuales se encuentra ausente o reversa el flujo de la arteria umbilical, con una vasodilatación cerebral mayor a 48 horas en un test no reactivo al estrés. Por otra parte, el grupo control se

incluyeron a madres que no presentaron factores de riesgo y no presentaron alteración alguna durante la gestación.

Al mes de edad corregida se realizaron PEATC en el servicio de neurología perinatal del INper y al día siguiente se realizó la NBAS además del registro de las variables control. (Ver figura)

6.6.-Definición operacional de las variables

Variable Independiente:

- Restricción de crecimiento fetal: es un proceso aberrante que impide al feto alcanzar su potencial óptimo genéticamente predeterminado (Álvarez, 2005; Maulik, 2006).

La RCF tardía es cuando el daño se presenta después de la semana 34.

Variabes dependientes:

- Latencias absolutas centrales I, III y V de los PEATC.- La Onda I depende del VIII nervio craneal y tiene una latencia de 1.65 ms; la Onda III, proviene del complejo olivar superior y tiene una latencia promedio de 3.7 ms y finalmente, la onda V que proviene de los colículos inferiores, presenta una latencia aproximadamente de 5.2 ms.
- Latencias inter-onda I-III, III-V y I-V de los PEATC.- el intervalo del I-V refleja la conducción desde la porción proximal del VII nervio a través del puente y el mesencéfalo y presenta una latencia de aproximadamente 4.9 ms (0.25) de latencia. El Intervalo I-III: representa la conducción desde el VIII nervio también, pero a través del espacio subaracnoideo hasta la región caudal del puente, y su latencia es de aproximadamente 2.8 ms (0.21). Finalmente, el Intervalo III-V refleja la

conducción del puente desde su porción caudal hasta la cefálica, alcanzando la región mesencéflica con una latencia de aproximadamente 2.2 ms (0.17).

- Capacidad regulatoria.- Capacidad de los individuos para modificar su conducta en virtud de las demandas específicas. Medida por la NBAS.

Variables control

- Inteligencia materna.- Se relaciona con habilidades tales como el pensamiento abstracto, comprensión, lenguaje, aprendizaje, planificación y solución de problemas. Medido a través del coeficiente intelectual materno, evaluado mediante test abreviado de inteligencia de la escala Weschler (WASI).
- Autoestima materna.- Conjunto de percepciones, pensamientos, evaluaciones, sentimientos y tendencias de comportamiento dirigidas hacia nosotros mismos, medido por los puntajes en cada una de las escalas del inventario de autoestima de S. Coopersmith.
- Rasgos y estados de ansiedad materna.- Se relaciona con un conjunto de respuestas que engloban aspectos subjetivos o cognitivos de carácter displacentero, aspectos corporales o fisiológicos caracterizados por un alto grado de activación del sistema periférico, aspectos observables o motores que suelen implicar comportamientos poco ajustados y escasamente adaptativos. Esto, medido a través de los puntajes en cada una de las escala de rasgo-estado (IDARE).
- Percepción de la madre sobre el neonato: Medido con la escala de confianza madre bebé

7. Análisis estadístico

Se calculó la mediana y el rango para las variables cuantitativas, y el porcentaje para las variables cualitativas. Para encontrar diferencias entre los grupos en las variables del NBAS y de los PEATC se realizó un test de *U* Mann-Whitney. Posteriormente, se realizó un análisis multivariado (MANOVA) tanto para las variables del NBAS y de los PEATC en donde se controlares variables: Las semanas para edad gestacional, los días de estancia en las unidades de cuidados neonatales y el género. Geva et al (2011) definió el compromiso del tallo cerebral cuando los neonatos presentaron ≥ 1.5 desviaciones estándar en el intervalo I-V de los PEATC. Se utilizó el mismo criterio para identificar a los neonatos con compromiso del tallo cerebral para lo que se realizó una puntuación *Z* del intervalo I-V. Posteriormente, se compararon las variables del NBAS de los sujetos que se identificaron con alteración en el intervalo I-V y los sujetos que no presentaron dichas características a través de una comparación exacta con la prueba de Fisher. El análisis se realizó con el SPSS (V. 19.0). Las diferencias que se consideraron significativas fue cuando la *p* fue menor a ≤ 0.05

8.-Aspectos éticos

Los padres de los niños fueron informados ampliamente de la importancia de su participación y firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la declaración de Helsinki. Se guardó la confidencialidad de los participantes, los cuales tuvieron la posibilidad de retirarse si así lo desean.

A todos los padres de los bebés que formaron parte del estudio se les informó sobre los resultados obtenidos en las evaluaciones de sus hijos. En caso de encontrar alteraciones

en los neonatos que afecten su desarrollo, los bebés ingresaron en el programa de seguimiento de pediátrico del Instituto Nacional de Perinatología.

Resultados

1. Características maternas

Las características maternas se presentan en la tabla 1. No se encuentran diferencias significativas en la edad, educación, estado civil, frecuencia en ser madres primigestas. En el coeficiente intelectual se encontró un valor marginal de la p entre los grupos ($p = 0.12$). Se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de preeclampsia y diabetes mellitus entre los grupos (Ver tabla 1).

Tabla 3.-Características maternas.

Características maternas	Control (n=14)	RCF tardía (n=17)	Valor de p
Edad (años)	26.5 (14-41)	33 (13-44)	0.35
Educación (años de estudio)	11 (8-17)	12 (9-17)	0.92
Estado Civil (pareja)	10 (71%)	13(76%)	0.61
CI	87 (67-105)	93.50 (77-114)	0.12
Preeclampsia	0	8(47%)	0.01*
Diabetes	0	5 (29%)	0.02*

Los resultados de las variables continuas se muestran en mediana (rango). Los resultados de las variables discretas se presentan como frecuencia (porcentaje) RCF tardía=Restricción de crecimiento fetal tardía

No se encontraron diferencias significativas en la ansiedad, autoestima, la confianza madre-bebé. Sin embargo fue llamativo que en la escala confianza madre bebé en la subescala de

intranquilidad e inestabilidad se encontraron valores marginales entre los grupos. Grupo control (24 puntos, rango 7-43) vs RCF tardía (33 puntos, rango 14-50), ($p = 0.12$).

2. Características neonatales

Las características neonatales se presentan en la table 2. Entre el grupo control y el grupo con RCF se encontró diferencia significativa en semanas de edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico; en la frecuencia de cesárea y en los días de estancia de las unidades de cuidados neonatales. No se encontraron diferencias en relación a la distribución de género, ventilación mecánica y el Apgar a los 5 minutos entre los grupos.

Tabla 4.-Características neonatales

Características neonatales	Control (n=14)	RCF tardía (n=17)	Valor de p
Semanas de edad gestacional (semanas +días)	38.50 (37-40)	36.40 (34.40-38.50)	0.001*
Peso al nacer (gr.)	2962.50 (2495-3595)	2095 (1615-2645)	0.001*
Talla (cm)	48.75 (47-51)	45 (41-48)	0.001*
Perímetro cefálico (cm)	34.50 (32.50-36)	32 (30-33)	0.001*
Género (Masculino)	9 (64%)	10 (58%)	0.75
Cesárea	4 (28%)	12 (70%)	0.02*
Estadía en UCIN (días)	0 (0)	0 (0)	-
Estadía en UCIREN (días)	0	3 (0-14)	0.001*
Asistencia ventilatoria >10 días	0	1(5.8%)	0.35
Apgar a los 5 min	9 (0)	9 (8-9)	0.89
Evaluación NBAS/PEATC (días)	42 _± 3/42 _± 10	42 _± 3/42 _± 10	-

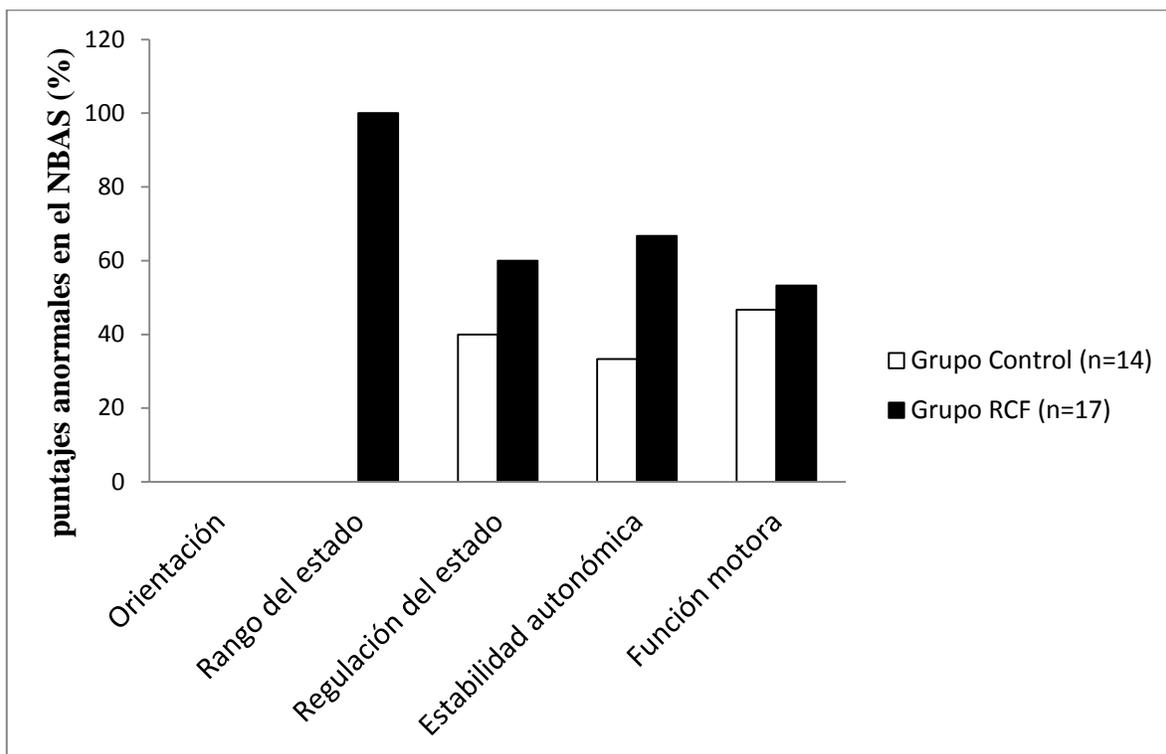
Los resultados de las variables continuas se muestran en mediana (rango). Los resultados de las variables discretas se presentan como frecuencia (porcentaje) RCF tardía=Restricción de crecimiento fetal tardía

Se midieron los niveles de glucosa en tres neonatos, dos presentaron niveles bajos (51 y 39 mg/dl), el pH del cordón umbilical fue registrado en 7 neonatos ($\bar{x}=7.22$, $SD=0.04$), todos excepto dos sujetos presentaron rangos normales (7.14 y 7.17). El puntaje de Silverman-Anderson fue documentado en 17 pacientes, no encontraron datos de fallas respiratorias salvo en dos neonatos que presentaron un síndrome de adaptación pulmonar transitorio. Los niveles de magnesio fueron determinados en 9 sujetos, todos dentro de rangos normales ($\bar{x}=2.29$ mg/dL, $SD=0.049$). Los niveles de calcio fueron tomados en 8 sujetos ($\bar{x}=9.15$ mg/dL, $SD=0.71$) todos presentaron rangos normales salvo un neonato que presentó niveles marginales de calcio (7.9 mg/dL). El análisis estadístico se realizó nuevamente sin los neonatos con resultados anormales, no se encontraron cambios significativos en el valor de p excepto cuando se realizó con los neonatos que presentaron niveles bajos de pH.

3. NBAS

Se encontraron diferencias significativas en la subescala de rango del estado de la NBAS. Los valores en el grupo de RCF tardía fueron bajos (Ver figura 2). Se realizó un MANOVA para controlar los efectos de las semanas de edad gestacional, estancia en las unidades de cuidados neonatales, y género. No se encontró un efecto sobre ninguna de las subescalas NBAS. La única variable que afecta el comportamiento de la subescala de rango del estado del NBAS es la RCF tardía ($p = 0.03$).

Figura 8.-Frecuencia de puntajes anormales en la NBAS en los neonatos con RCF tardía y controles. Nótese las diferencias estadísticamente significativas (*) en la columna de la subescala de rango del estado.



4. PEATC

Entre los grupos no se encontraron diferencias significativas en las latencias absolutas, latencias interpico, amplitudes y umbrales (Ver figura 3 y 4). Sin embargo, se observa en las amplitudes una tendencia a una mejor amplitud en la onda I, III y V en el grupo de RCF tardía. (Ver figura 4). Se presentaron 4 sujetos con latencias I-V prolongadas (≥ 1.5 desviación estándar). Sin embargo, no se observan diferencias significativas entre las variables de los PEATC cuando se comparan el grupo con ≥ 1.5 desviación estándar en el

intervalo I-V y el que no presenta dichas características del grupo con RCF tardía o del grupo control.

Cuando se llevó a cabo el MANOVA controlando las variables de semanas de edad gestacional, estancia en las unidades de cuidados neonatales y género. Se observó que la estancia en las unidades de cuidados intermedio altera la latencia de la onda III ($p=0.005$) y la latencia de la onda V ($p=0.005$) en el grupo con RCF tardía.

Figura 9. Mediana de las latencias de las ondas absolutas e interpico de los PEATC. No se encontraron diferencias significativas ms=milisegundos.

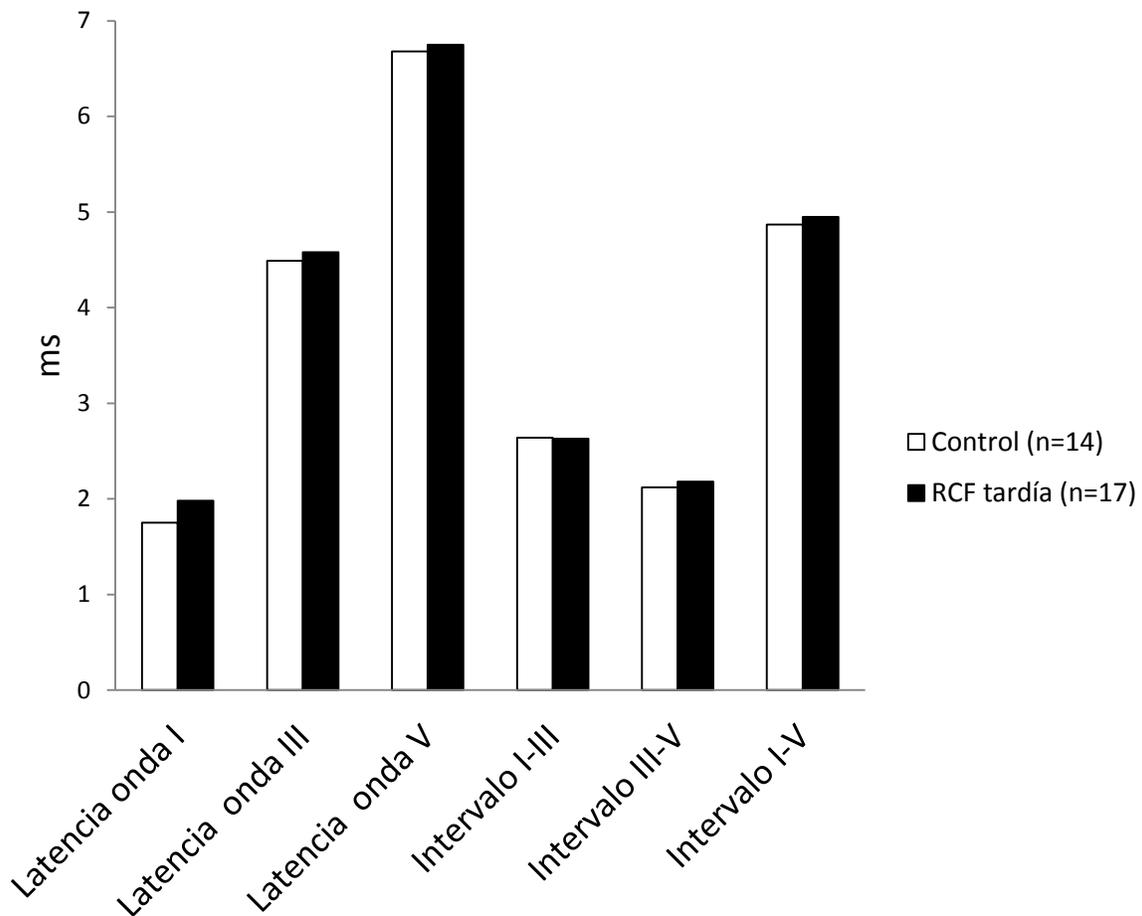
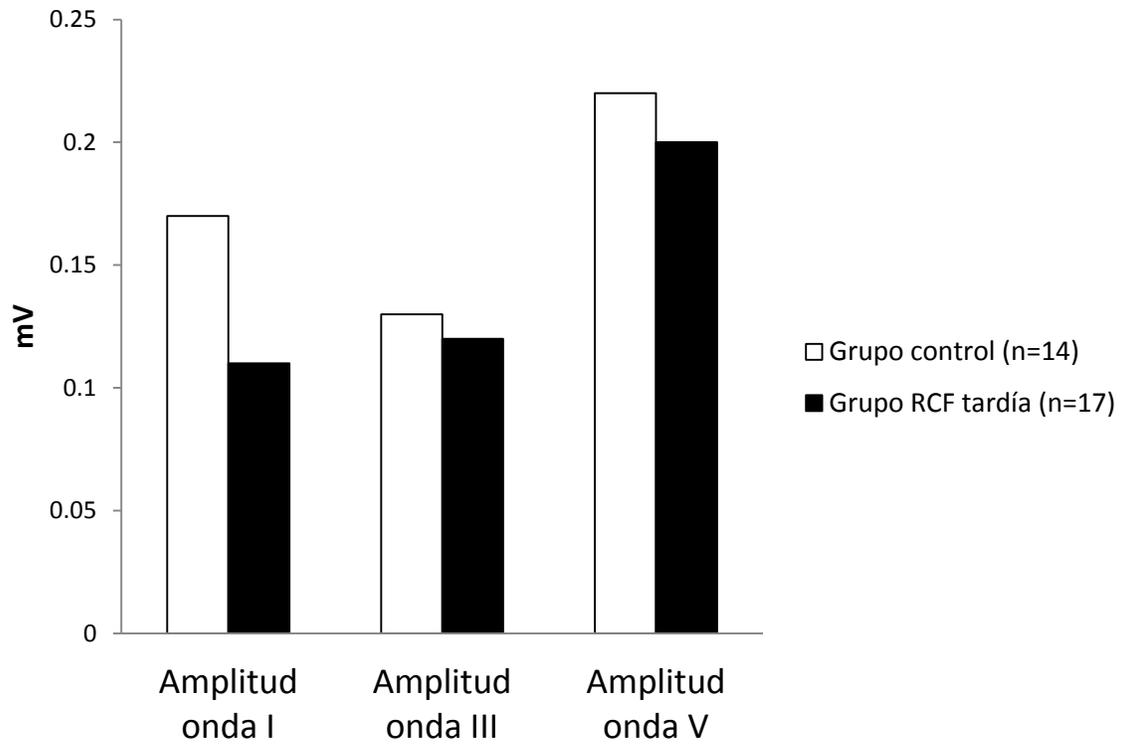


Figura 10. Amplitud de las ondas absolutas de los PEATC. No se encontraron diferencias significativas $\mu s =$ microvolts.



5. Asociación entre NBAS y PEATC

No se encontró una asociación entre ninguna de las variables de la NBAS y de los PEATC

Discusión

1. Capacidades regulatorias

En la literatura abundan evidencias de cómo los factores ambientales fomentan o inhiben procesos como la neurogénesis, sinaptógenesis y la poda sináptica, dependiendo si son positivos (apoyos sociales, buena alimentación), o negativos (tóxicos, desnutrición, traumas) (Nelson y Carver, 1998). En el mismo sentido, se reconoce ampliamente la constante interacción entre los factores ambientales y el desarrollo del niño (Treyvaud *et al.*, 2012). No obstante, también es claro que existen niños con factores de riesgo de retraso en su desarrollo que a pesar de ellos logran desarrollarse adecuadamente.

Con anterioridad se ha descrito el temperamento fácil durante la infancia como un atributo de las personas resilientes, que actúa como factor protector durante el desarrollo (Werner, 1993; Fonagy *et al.*, 1994; Fergusson y Linskey, 1996). La importancia del temperamento fácil durante la infancia puede estar definida por la reducción de la intensidad de la respuesta a los estímulos estresantes. Zannas y West, (2013) hacen hincapié en que el estrés que ocurre en el desarrollo temprano es mayor y tiene efectos más perdurables que el que ocurre en la edad adulta, por lo cual el temperamento fácil es relevante durante la infancia.

En el ánimo de dilucidar la dinámica de los mecanismos que subyacen al temperamento fácil como factor de protección, en un primer acercamiento es importante conocer los procesos intrínsecos que conforman la autorregulación, entendida ésta última como parte del temperamento (Rothbart *et al.*, 2004) y los factores extrínsecos que influyen en ella. Probablemente los procesos intrínsecos más relevantes sean inhibición, atención y

esfuerzo de control, y los extrínsecos el ambiente en casa y el ajuste adecuado entre las características parentales e infantiles.

El conocimiento preciso de los factores que influyen en la autorregulación permitirá, al menos en teoría, fortalecer el diseño de programas de educación, prevención e intervención, cuyo objetivo sea minimizar el riesgo de desenlaces conductuales adversos debidos, en buena medida, a una disfunción en la autorregulación. La intervención podría dividirse en dos aproximaciones basadas en las alteraciones morfológicas que presente el individuo.

La primera dirigida hacia los bebés sin daño en la materia blanca del SNC, en la que la educación hacia los padres promueva un ambiente favorable en casa y el ajuste adecuado entre las características parentales e infantiles. Principalmente cuando el bebé presente un temperamento difícil. Además este acompañamiento favorecerá un mejor funcionamiento y salud mental de los padres (Treyvaud, 2013).

La segunda dirigida hacia los bebés que presentan daño en la materia blanca del SNC. Se propone que además de los elementos antes señalados, se agregue estimulación cognitiva dirigida al fortalecimiento de la autorregulación, mediante actividades realizadas en casa que promuevan el ejercicio de los procesos intrínsecos asociados en la construcción de la autorregulación.

Aunque las investigaciones de Treyvaud *et al* (2012) proponen un papel central de las alteraciones de la sustancia blanca en el desarrollo de la autorregulación; estudios recientes de neuroimagen funcional sugieren que el desarrollo del control cognitivo está

más relacionado con el desarrollo de algunas a zonas corticales, como la corteza del cíngulo anterior, que con la maduración de la sustancia blanca (Fjell *et al.*, 2012).

Esto debería complementar los cuidados que se inician desde las unidades de neonatología como los centrados en el desarrollo (López *et al.*, 2013) o los proporcionados por el Programa de Evaluación y Cuidado Individualizado del Desarrollo del Recién Nacido (NIDCAP), el cual pretende reducir el estrés al considerar los umbrales individuales en los que se desorganiza cada sistema planteado por la teoría sinactiva de Als (2009) y promueve la autorregulación al permitir succión no nutritiva y asimiento, al igual que la educación a los padres en este sentido.

La evidencia actualmente disponible al respecto de los efectos positivos significativos de dichos programas de intervención en el corto y mediano plazo aún es muy contradictoria. Por un lado, algunos estudios señalan que el NIDCAP tiene potencial para mejorar los resultados en el neurodesarrollo (Fazilleau, Parienti, Bellot y Guillois, 2013), pero un meta análisis recientemente realizado no apoya dicha afirmación (Ohlsson y Jacobs, 2013). Es aún incierto si se trata sólo de un problema de significación estadística, más que de significación clínica. En el futuro será muy importante contar con más estudios que apoyen o descarten de forma categórica los efectos de dichos programas de intervención. Además de demostrar sus efectos positivos deberán superar la prueba del análisis coste-beneficio.

Al respecto del sustrato neuroanatómico de la autorregulación la mayoría de los autores sostiene que se trata de un sistema jerárquico vertical conformado por el tallo cerebral, sistema límbico y corteza prefrontal (Geva y Feldman, 2008). Sin embargo,

resulta evidente que falta investigación en este sentido. Estudios futuros encaminados a conocer con mayor precisión el sustrato neuroanatómico, o neuroquímico de la autorregulación permitirán el desarrollo de biomarcadores que permitan identificar precozmente alteraciones en dichos sistemas desde la etapa neonatal. Se ha propuesto utilizar a los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (Kagan y Snidman, 2004; Geva *et al.*, 2011) y la arritmia sinusal respiratoria (Porges, 1992) sin embargo, no se ha establecido claramente un biomarcador que permita guiar las prácticas clínicas preventivas.

Finalmente, es muy difícil asegurar que una alteración en la autorregulación durante la infancia resulte un factor causal único que determine la presencia de algún trastorno en la vida adulta. Puede observarse simplemente como una desviación de algún comportamiento respecto al promedio de su grupo de referencia. Sin embargo, es un factor común que subyace a alteraciones del ciclo sueño y vigilia (Jenni y LeBourgeois, 2006), en el llanto excesivo (Miller y Newer, 2012), en las dificultades de atención debidas a una disfunción de la autorregulación en el nivel emocional (Biederman *et al.*, 2012) y problemas de conducta (Calkin y Keane, 2009), por señalar algunos ejemplos, razón por la cual la autorregulación ha ganado relevancia como marcador temprano de posibles desviaciones en el desarrollo (Clark *et al.*, 2008).

2. Hallazgos principales

Esta investigación demostró que la RCF tardía tiene un efecto adverso sobre la subescala de rango del estado de la NBAS, mientras que la RCF tardía no altera las respuestas de los PEATC, sin embargo, se observó una tendencia a una menor amplitud en las latencias absolutas I, III, V de los PEATC en el grupo de RCF tardía. Solamente cuatro sujetos

presentaron prolongado el intervalo I-V de los PEATC y se definieron como sujetos con compromiso en el tallo cerebral.

Por otra parte, no se encontró una asociación entre las variables de la NBAS y de los PEATC. Hasta donde nosotros conocemos, este es el primer estudio que intenta establecer un biomarcador de la alteración de las capacidades regulatorias en neonatos con RCF tardía.

3. Comparación con otros estudios

3.1. Características maternas

La preeclampsia es una alteración que es provocada por la gestación que presenta hipertensión arterial. La preeclampsia resulta de un bajo flujo sanguíneo entre la placenta y el feto por lo que la asociación con RCF se ha establecido hace mucho tiempo. Las observaciones de este trabajo están en acuerdo con esas investigaciones (Mayer et al., 2013). Por otra parte, la diabetes *Mellitus* es un factor que induce a diversas complicaciones perinatales como la macro y micro angiopatía de la placenta lo que resulta en un bajo flujo sanguíneo hacia el feto (Mayer et al., 2013).

Al igual que con la preeclampsia, se encontró un incremento de la frecuencia de diabetes *mellitus* en el grupo de RCF. Ambas patologías son consideradas como factor de riesgo materno para la presencia de la RCF lo que ha sido confirmado en el presente estudio.

3.2. Características neonatales

Por definición la RCF implica un compromiso en el crecimiento. Por lo tanto, los neonatos del grupo con RCF muestran un bajo peso, menor talla y perímetro cefálico al nacimiento. Estos hechos suponen que los criterios de inclusión de la muestra de neonatos con RCF tardía del presente estudio fueron apropiados.

Por otra parte, el manejo obstétrico de los fetos con RCF incluye la interrupción de la gestación para prevenir complicaciones fetales. Esa es la razón por la que se encontró mayor frecuencia en las cesáreas en la muestra registrada. Asimismo, se encontró mayor frecuencia de morbilidad neonatal como consecuencia de la RCF por lo que estos neonatos presentaron mayor número de días de estancia en las unidades de cuidados neonatales que el grupo control.

Se repitió el análisis de los sujetos sin hipoglicemia, hipomagnesemia y sin hipocalcemia. Se observa que no se altera el comportamiento de los resultados conductuales de la muestra cuando no se incluyen a estos sujetos. Sin embargo, se encontró que dos sujetos con acidemia, niveles bajos de pH tienen influencia sobre el comportamiento de la subescala de rango del estado del NBAS. El daño en el SNC por hipoxia es considerado una consecuencia de la RCF lo que influencia de manera adversa a la conducta neonatal. Lo que merece más estudio en el futuro.

3.3 NBAS

La evidencia en este estudio demuestra el hecho de que los neonatos con RCF tardía presentan menos puntajes en la evaluación conductual, aunque las diferencias no siempre

alcancen a ser estadísticamente significativas (Cruz-Martínez et al., 2009; Figueras et al., 2009).

En este estudio se encontró una diferencia significativa en la subescala de rango del estado del NBAS, se observaron puntajes más bajos en dicha escala en el grupo de RCF tardía. Estas observaciones son similares a las encontradas por el estudio de Cruz-Martínez et al (2009).

Los puntajes bajos representan a neonatos con niveles de alerta bajos, desorganizados en la transición de los estados, es decir presentan una desorganización en la transición del estado de reposo al estado de alerta activo y se observa que presentan menos cambios de estado durante la vigilia (Figueras et al., 2011).

Además, en el presente estudio se encontró que en la subescala de regulación del estado de la NBAS, el grupo de RCF tardía presenta menor recursos para la consolución, (la consolución por intervención o la capacidad de consolarse por sí mismo) aspectos que se encuentra estrechamente ligado con las capacidades regulatorias del neonato. Por lo tanto, aunque no alcanzó una diferencia estadísticamente significativamente esta escala se observó cualitativamente una diferencia.

Asimismo, Lester et al (1986) describió a los bebés con RCF como neonatos pasivos pero cuando se incrementa la estimulación como cuando se evalúa a un neonato con el NBAS. Los bebés con RCF tardía se muestran más irritables, quejosos, llorosos más estresados y mucho más difíciles de manejar. Esto probablemente se deba a la transición desorganizada entre los estados de consciencia. Posiblemente, estos infantes transiten de una forma tónica en un estado letárgico y cambien de una manera fásica a estados de

irritabilidad y llanto. Por esto, los neonatos con RCF tardía en la evaluación de la NBAS se describen como pasivos mientras en la subescala de inestabilidad e intranquilidad de la escala de confianza madre bebés son percibidos por las madres como bebés irritables.

DiPrieto et al (2002, 2008) demostraron la continuidad entre los estados conductuales fetales y los estados conductuales neonatales. Por ejemplo, los fetos que muestran menor convergencia entre todos los parámetros que definen un estado conductual fetal, o los fetos que muestran mayor reactividad ante la estimulación materna, en la etapa neonatal van a presentar conductas caracterizadas por una menor capacidad de organizar sus estados y un incremento de irritabilidad. En este estudio, gracias a los resultados neonatales podemos inferir el efecto que tuvo la RCF en etapas fetales. Es decir, la organización de los estados en el neonato permite deducir el efecto de la RCF en la organización del SNC, lo que sugiere tendrá efectos en el neurodesarrollo.

Baschat (2013) el establecimiento de los estados conductuales fetales se lleva a cabo entre la semana 34 y 36. El sugiere que el establecimiento de los estados conductuales fetales en la RCF temprana se ven retrasados, en contraste con la RCF tardía en la que la cualidad de los estados se ve afectada como la transición entre los estados de consciencia y la convergencia de todos los parámetros que definen un estado conductual fetal. Baschat et al (2013) menciona que los movimientos se ven afectados en los bebés con RCF tardía.

La madurez y desarrollo del SNC resulta en una mejor organización de los estados conductuales fetales lo que van a ser precursores de un mejor control regulatorio en el período neonatal, lo que incluye: mejor inhibición autonómica, habituación y establecimiento de la alerta (DiPrieto et al., 2002; Aldrete-Cortez et al., 2014)

3.4. BAEP

En la literatura no se ha establecido claramente los efectos de la RCF en los PEATC.

Algunos autores sostienen que la RCF afecta el desarrollo y la función sensorio-neural (Todorovich et al., 1987). Otros estudios no encuentran diferencias significativas en alguna de las latencias absolutas e interpico de los PEATC (Mahajan et al 2003). Nosotros no encontramos diferencia significativa en ninguna de las variables evaluadas por los PEATC por lo que este estudio rechaza la hipótesis de que la RCF afecta la respuesta del neonato en los PEATC al menos en el subgrupo de RCF evaluado, es decir, RCF de aparición tardía. Nuestros datos están en acuerdo con lo que presento Mahajan et al (2003) quien reportó que no existe diferencia en las respuestas de los PEATC debido a la RCF.

Posiblemente, la diferencia entre estos dos puntos de vista proviene del hecho de que la definición de la RCF estaba menos entendida y diferencia en los estudios realizados en los años 80 de lo que ha establecido en la actualidad.

Por otra parte la mielinización comienza en el 5 mes de la gestación, comienza en los nervios craneales y progresa caudo-cranealmente y de adentro para afuera en el SNC. La vía auditiva es un sistema que se encuentra funcional alrededor de la semana 24 de gestación (Hernández-Zamora & Poblano et al., 2014). Por esta razón, en la RCF temprana puede ser más probable que la mielinización del tallo cerebral se encuentra afectada a diferencia de lo que sucede RCF tardía.

Cuando se produce el daño en la RCF tardía, la mielinización del tallo cerebral ha tomado lugar, por lo que hay más oportunidad que los mecanismos de adaptación y plasticidad compensen la alteración que pudiese presentarse.

Además, si se añade a la interpretación de los presentes resultados, que las evaluaciones se realizaron al mes de edad corregida, durante este período los factores exógenos y endógenos que moldean el desarrollo del SNC han tenido oportunidad para revertir el daño que se pudo haber presentado en la vía auditiva del tallo cerebral.

3.5 Asociación entre NBAS y PEATC

Geva et al (2014) define compromiso en el tallo cerebral cuando el intervalo I-V se encuentra alargado >1.5 desviaciones estándar. En este estudio se encontró a cuatro sujetos con dichas características.

La asociación entre el grupo RCF tardía con y sin compromiso en el tallo cerebral y las capacidades regulatorias expresadas en la evaluación de la organización de los estados en la NBAS no fue estadísticamente significativa.

Se puede interpretar que el pequeño grupo de bebés con RCF tardía que presentó compromiso en el tallo cerebral aparece asintomático en el período neonatal, pero no sabemos si esta condición pueda cambiar a lo largo del desarrollo. Se requiere más investigación para contestar esa pregunta en el futuro.

Los presentes resultados se encuentran en parcial acuerdo por lo expuesto por Geva et al (2011, 2014) por las siguientes razones.

- a) Todos los sujetos evaluados por Geva et al provienen de unidades de cuidados neonatales intensivos (en donde requieren soporte ventilatorio), mientras que los bebés de este estudio no poseen esa característica. Sin embargo, en el análisis multivariado de los PEATC se encontró que el grupo reducido de bebés que estuvo en las unidades de cuidados intermedios (no requieren soporte ventilatorio) afecta la

latencia de la onda III y la latencia de la onda V. No sabemos si estas alteraciones en un futuro se puedan convertir en un retraso del intervalo I-V de los PEATC.

- b) Geva et al.(2011, 2014) se enfocó en estudiar como el compromiso del tallo cerebral afecta la autorregulación en el contexto social y en las características temperamentales como la inhibición social. Esto lo examinaron a los cuatro meses de edad en contraste con este estudio que examino el impacto del compromiso del tallo cerebral en la conducta regulatoria del neonato que permite la organización de los estados de consciencia en bebés con RCF al mes de edad corregida. Además cabe señalar, que el número de sujetos de este estudio es menor que con los sujetos con los que trabajo Geva.

4.-Hipótesis propuesta

Existe una continuidad entre la conducta fetal y la conducta neonatal (Poblano et al., 2008). Asimismo, es ampliamente reconocido que debido a la fisiopatología de la RCF el feto se encuentra estresado. En ese sentido, Jackson et al (2008) reportó que tanto en el periodo fetal como en el período neonatal los bebés con RCF presentan niveles elevados de cortisol. Posiblemente, dicho estrés pueda ser la causa de las características conductuales de esos neonatos como la conducta pasiva y las crisis de irritabilidad debidas a una alteración en el control del estado. Esta alteración en el control del estado puede ser un indicador que estos neonatos presenten un riesgo de alteraciones cognitivas sutiles durante el desarrollo. Esto se propone porque la inhibición primaria junto con la habituación son necesarias para una apropiada transición entre los estados y en la organización de la conducta. Ambos procesos son considerados bloques primarias en la construcción de las capacidades regulatorias

además de que contribuyen a la construcción de las funciones ejecutivas en el futuro (Aldrete-Cortez et al., 2014). Es por esto que aquí se postula que la alteración en las capacidades regulatorias del neonato juega un rol primario en las dificultades cognitivas sutiles que se presentan en los bebés con RCF tardía a largo plazo. Es necesario futuros estudios que analicen esta cuestión.

5.-Limitaciones

Los resultados de este estudio deben ser interpretados a la luz de sus limitaciones en un primer principio por el pequeño tamaño de su muestra.

Investigaciones en el futuro deberán evaluar la conducta neonatal con paradigmas experimentales. Aunque la NBAS es un estándar de oro para evaluar la conducta neonatal, la calificación no deja de presentar un grado de subjetividad por parte del evaluador.

Además, la evaluación en la evaluación de las capacidades regulatorias no se puede ignorar la importancia de los factores extrínsecos que contrarrestan de manera importante los efectos adversos prenatales. En investigaciones futuras dichos factores deben considerarse como variables a controlar.

Finalmente, en relación con las medidas fisiológicas, además de los PEATC sería interesante utilizar otras herramientas como la polisonografía en la que además de evaluar la actividad eléctrica cerebral mide la tasa de respiración y de frecuencia cardíaca. Esa herramienta puede ayudar a evaluar de una manera más completa los circuitos del tallo cerebral.

Conclusiones

1. Los neonatos con RCF tardía presentan dificultad significativamente mayor en la organización y transición en el control de estado. Por lo tanto, los bebés con RCF presentan una alteración en las primeras formas de las capacidades regulatorias en el período neonatal.
2. No se encontró una diferencia estadística en las latencias absolutas, interpico y amplitud de los PEATC entre el grupo de RCF y el grupo control. Por lo tanto, la RCF no altera la respuesta en los PEATC. Sin embargo, se encontró una tendencia a menores amplitudes en la latencia I, III y V del grupo con RCF.
3. Se encontró que las comorbilidades que llevan el neonato a la UCIREN afectan la respuesta de latencia III y la latencia V.
4. En el grupo con RCF se encontraron 4 sujetos con un compromiso en el tallo cerebral, es decir la latencia del intervalo I-V prolongada ≥ 1.5 desviación estándar.
5. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las capacidades regulatorias -expresadas en la organización del estado del NBAS- y la disfunción del tallo cerebral –expresado en el retraso de ≥ 1.5 DE del intervalo I-V de los PEATC-.
6. Se postula que las capacidades regulatorias en la etapa neonatal juegan un rol primario en las dificultades cognitivas sutiles que presentan los bebés con RCF tardía a largo plazo.

Referencias

1. Aguirre-Moreno AJ. (2010). Análisis del funcionamiento auditivo en bebés con daño cerebral perinatal y sus modificaciones por medio del uso temprano de auxiliares auditivos tempranos. Tesis de doctorado UNAM: Instituto de Neurobiología: Unidad en neurodesarrollo “Augusto Fernández Guardiola”.
2. Aldrete-Cortez V, Carrillo-Mora P, Mansilla-Olivares A, Schnaas L, Esquivel-Ancona F. (2014). From emotional and cognitive regulation to self-regulation development in the first year of life (in Spanish). *An Psicol* 44, 2, 199-212.
3. Aldrete-Cortez V., Santiago-Rodríguez E., Harmony T (2008). Análisis de la memoria de trabajo en la Epilepsia Mioclónica Juvenil. Tesis de Maestría en ciencias (Neurobiología) Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.
4. Alfred, L., Balwin, Balwin, C., Robert E. C. (1992). Stress-resistant families and stress-resistant children. En: J. Rolf, A. S. Masten, D. Cicchetti, K. H. Nuechterlein, & S. Weintraub (Eds.), *Risk and protective factors in the development of psychopathology* (pp.257-281). Cambridge, Gran Bretaña: Cambridge University Press.
5. Als, H, Duffy FH., McAnulty GB., Fisher CB., Kosta, S., Butler SC., Parad RB., Blicman JG., Zurakowsky D., R. S. (2014). Is the newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP) effective for preterm infants with intrauterine growth restriction? *J Perinatol*, 31(2), 130–136.
doi:10.1038/jp.2010.81.Is

6. Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G., Butler, S. C., Lightbody, L., Kosta, S., ... Warfield, S. K. (2012). NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 32(10), 797–803.
doi:10.1038/jp.2011.201
7. Als, H. (1982). Toward a Synactive Theory of Development : Promise for the Assessment and Support of Infant Individuality, 3(4).
8. Als, H. (2009). Newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP): New frontier for neonatal and perinatal medicine. *Journal of Neonatal Perinatal Medicine*, 2, 135-147. doi: 10.3233/NPM-2009-0061
9. Althoff, R. Verhulst, F. C., Rettew, D. C., Hudziak, J. J., & Van der Ende, J. (2010). Adult-outcomes of childhood dysregulation. A 14-year Follow up study. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 49 (11), 1105–1116. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.006
10. Álvarez Gómez MJ., (2005) Seguimiento psicoevolutivo del niño con RCF. Madrid: Actualizaciones en pediatría.
11. Arditi H., Feldman R., Hammerman C., Eidelman AI. (2007). Cerebral blood flow velocity asymmetry, neurobehavioral maturation, and the cognitive development of premature infants across the first two years. *J Dev behave pediater* 28, 362-368.
12. Als, H. (1982). Toward a synactive theory of developmental promise for assessment and support of infant individuality. *Infant Mental Health Journal*, 3(4), 229-243.
Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0355\(198224\)3:4%3C229::AID-IMHJ2280030405%3E3.0.CO;2-H/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0355(198224)3:4%3C229::AID-IMHJ2280030405%3E3.0.CO;2-H/abstract)

13. Amin, H., Singhal, N., & Sauve, R. S. (1997). Impact of intrauterine growth restriction on neurodevelopmental and growth outcomes in very low birthweight infants, *86*(20), 306–314.
14. Ato, E., González, C., & Carranza, J. A. (2004). Aspectos evolutivos de la autorregulación en la infancia. *Anales de Psicología*, *20* (1), 69-79. Recuperado de: http://www.um.es/analesps/v20/v20_1/07-20_1.pdf
15. Ato, E., Carranza, J. A., González, C., Ato, M., & Galián, M. D. (2005). Reacción de malestar y autorregulación emocional en la infancia. *Psicothema*, *17* (3), 375-381. Recuperado de: <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=3116>
16. Azpura, H., Alvarado, A., Mayobre, F., Salom, T., Copel, J.A., Guevara-Zuloaga, F. (2008). Metabolic assessment of the brain using proton magnetic resonance spectroscopy in a growth-restricted human fetus: case report. *Am J Perinatol* *25* (5):305-309.doi: 10.1055/s-2008-1076603.
17. Baschat AA (2011). Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* *37*, 501-514.
18. Baschat, A. a. (2013). Neurodevelopment after Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*. In press doi:10.1159/000353631
19. Bell, M. A., & Fox, N. A. (1992). The relation between frontal brain electrical activity and cognitive development during infancy. *Child Development*, *63*, 1142-1163. Recuperado de: http://www.psyc.vt.edu/sites/default/files/inline_files/Page354/bell_fox_1992.pdf
20. Benavides-Serralde A., Scheier M., Cruz-Martinez R., Crispi F., Figueras F., Gratacos ., Hernández-Andrade E. (2011). Changes in central and peripheral

- circulation in intrauterine Growth-Restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: New fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest.* 71, 274-280.
21. Benavides-Serralde JA., Guzmán-Huerta M., Hernández-Andrade E. (2008) Restricción de crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria. Diagnóstico y manejo. En: Guzmán- Huerta M (Eds) *Clínicas de perinatología y reproducción humana*. Instituto Nacional de Perinatología: Elsevier.
22. Berger, A., Kofman, O., Livneh, U., & Henik, A. (2007). Multidisciplinary perspectives on attention and the development of self-regulation. *Progress in Neurobiology*, 82, 256-286. Recuperado de:
<http://www.bgu.ac.il/~henik/research.html>
23. Bierderman, J., Spencer, T. J., Petty, C., Hyder, L. L., O'Connor, K. B., Surman, C. B., & Faraone, S. V. (2012). Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD prospective controlled study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 267-276. doi: 10.2147/NDT.S29670
24. Blair, C., & Diamond, A. (2008). Biological processes in prevention and intervention: The promotion of self-regulation as a means of preventing school failure. *Developmental and Psychopathology*, 20, 899-911. doi: 10.1017/S0954579408000436
25. Brazelton, T.B. (1979). Evidence of communication during neonatal behavioural assessment. In M. Bullowa (Ed.), *Before speech: The beginning of human communication* (pp. 79–88). London: Cambridge University Press.
26. Brazelton, B., & Nugent, J. K. (1995). *Neonatal Behavioral Assessment Scale*. Cambridge: University press.

27. Brocki, K., Fan, J., & Fossela, J. (2008). Placing neuroanatomical models of executive functions in a development context imaging and imaging-genetic strategies. *Annals of the New York Academy of Science*, *1129*, 246-255. doi: 10.1196/annals.1417.025.
28. Black, L. S., Long, J., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (2004). Electrographic imaging of recognition memory in 34 – 38 week gestation intrauterine growth restricted newborns. *Experimental Neurology*, *190*, 72–83.
doi:10.1016/j.expneurol.2004.05.031
29. Cafici D. (2008). *Ultrasonografía Doppler en Obstetricia*. Argentina: Ediciones Journal.
30. . Campbell S, Thoms A.(1977). Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*;84:165–74.
31. Calkin, S. D., & Fox, N. (2002). Self-regulatory processes in early personality development: A multilevel approach to the study of childhood social withdrawal and aggression. *Development and Psychopathology*, *14*, 477-498.
doi:10.1017.S095457940200305X
32. Calkins, S. D., Graziano, P. A., & Keane, S. P. (2007). Cardiac vagal regulation differentiates among children at risk for behavior problems. *Biological Psychology*, *74*(2), 144-153. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055141>
33. Calkins, S. D., & Keane, S. (2009). Developmental origins of early antisocial behavior. *Developmental and Psychopathology*, *21* (4), 1095-1109. doi: 10.1017/S095457940999006X.

34. Casey, B. J., Tottenham, N., & Fossella, J. (2002). Clinical, imaging lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Developmental Psychobiology*, *40*(3), 237-254. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891636>
35. Cetin, I., Barberis, B., Brusati, V., Brighina, E., Mandia, L., Arighi, A., ... Rango, M. (2011). Lactate detection in the brain of growth-restricted fetuses with magnetic resonance spectroscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *205*(4), 350.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2011.06.020
36. Champagne, F.A. (2013). Early environments, glucocorticoid receptors, and behavioral epigenetics. *Behavioral Neuroscience*, *127* (5), 628-636. doi:
10.1037/a0034186
37. Chugani, H. T., & Phelps, M. E. (1991). Imaging human brain development with positron emission tomography. *Journal of Nuclear Medicine*, *32*(1), 23-26.
Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988631>
38. Clark, C.A., Woodward, L.J., Horwood, L. J., & Moor, S. (2008). Development of emotional and behavioral regulation in children born extremely preterm and very preterm: Biological and social influences. *Child Development*, *79* (5), 1444-1462.
doi: 10.1111/j.1467-8624.2008.01198.x
39. Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) (2000) Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* *95*:1–12
40. Connell, L.E., & Francis, L. (2013). Positive parenting mitigates the effects of poor self-regulation on body mass index trajectories from ages 4-15 years. *Health Psychology* . Publicación anticipada en línea. Recuperado de:
<http://psycnet.apa.org/index.cfm?fa=buy.optionToBuy&id=2013-30302-001>

41. Coenraad, S., Toll, M. S., Hoeve, H. L. J., & Goedegebure, A. (2011). Auditory brainstem response morphology and analysis in very preterm neonatal intensive care unit infants. *The Laryngoscope*, *121*(10), 2245–9. doi:10.1002/lary.22140
42. Costa Moragas, C., Deu, A. F., Mussons, F. B., & Costa, E. B. (2007). Evaluación psicométrica de la Escala de Brazelton en una muestra de recién nacidos españoles, *19*, 140–149.
43. Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Oros, D., Padilla, N., Meler, E., Hernandez-Andrade, E., & Gratacos, E. (2009). Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *201*(5), 474.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.028
44. Delorme C, Collet L, Soares I, Morgon A, Salle B.(1987), Brainstem auditory evoked responses alteration in twin neonates. *Brain and Development*, *9*, 319–20
45. Diamond, A. (1995). Evidence of robust recognition memory early in life even when assessed by reaching behavior. *Journal of Experimental Child Psychology*. *59*(3), 419-456. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622987>
46. Diamond, A., & Doar, B. (1989). The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Developmental Psychobiology*, *22*(3), 271-294. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2707496>
47. Dipietro, J. A., Kivlighan, K. T., Costigan, K. A., Rubin, S. E., Dorothy, E., Henderson, J. L., & Pillion, J. P. (2011). Prenatal antecedents of newborn neurological maturation, *81*(1), 115–130. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01384.x.Prenatal
48. DiPietro JA, Costigan KA, Pressman EK. Fetal state concordance predicts infant state regulation. *Early Hum Dev* 2002; *68*:1–13.

49. DiPietro JA, Ghera MM, Costigan KA. Prenatal origins of temperamental reactivity in early infancy. *Early Hum Dev* 2008; 84: 569–75
1. Dobbing, J. and Sands, J. (1973). Quantitative growth and development of human brain. *Archive disabilities childhood*, 48, 757-767.
 2. Dubois, J., Benders, M., Borradori-Tolsa, C., Cachia, a, Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., ... Hüppi, P. S. (2008). Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain : A Journal of Neurology*, 131(Pt 8), 2028–41. doi:10.1093/brain/awn137
 3. Eisenberg, N., Cumberland, A., & Spinrad, T. L. (1998). Parental socialization of emotion. *Psychology Inquiry*, 9(4), 241–273. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865170>
 4. Eisenberg, N., & Spinrad, T. L. (2004). Emotion-related regulation: sharpening the definition. *Child Development*, 75 (2), 334-339. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056187>
 5. Eisenberg, N., Hofer, C., & Vaughan, J. (2007). Effortful control and its socio-emotional consequences. En J.J. Gross (Ed.), *Hand Book of Emotional Regulation* (pp. 3-24). New York, NY: Guilford Press.
 6. Eisenberg, N., Spinrad, T. L., & Eggum, N. D. (2010). Emotion-related self-regulation and its relation to children's maladjustment. *Annual Review of Clinical Psychology*. 6, 495–525. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131208.
 7. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargalló N, Gratacós E. (2013). Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*; 209(2):126.e1–8.
 8. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortés M, Couve-Perez C, Figueras F, Gratacós E. (2014a) Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset

- intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior. *Prenat Diagn. In press*
9. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Figueras F, Couve-Perez C, Gratacós E. (2014b). Fetal MRI Insular Cortical Morphometry and its Association with Neurobehavior in Late-Onset Small For Gestational Age Fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol In press*
 10. Ekas, N. V., Lickenbrok, D. M., & Braungart-Riecker, J. M. (2013). Developmental trajectories of emotion regulation across infancy: Do age and the social partner influence: temporal patterns? *Infancy, 18* (5), 729-754. doi: 10.1111/infa.12003.
 11. Ellwanger, J., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (2003). The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biological Psychology, 62*(3), 175-195. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12633977>
 12. Esteban, F. J., Padilla, N., Sanz-Cortés, M., de Miras, J. R., Bargalló, N., Villoslada, P., & Gratacós, E. (2010). Fractal-dimension analysis detects cerebral changes in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *NeuroImage, 53*(4), 1225–32. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.019
 13. Falk, E. B., Hyde, L. W., Mitchell, C., Faul, J., González, R., Heitzeg, M. M.,...Schulenberg, J. (2013). What is a representative brain? Neuroscience meets population science. *Proceedings of National Academy of Science of the United States of America, 110*(44):17615-17622. doi: 10.1073/pnas.1310134110.
 14. Fancourt, R., Campbell, S., Harvey, D. and Norman (1976). A. Follow-up of small-for-dates babies. *British medicine journal, 1*, 1435-1437.
 15. Fazilleau, L., Parienti, J.J., Bellot, A., & Guillois, B. (2013). NIDCAP in preterm infants and the neurodevelopmental effect in the first 2 years. *Archives of Disease in*

Childhood Fetal and Neonatal Edition. Publicación anticipada en línea. doi:
10.1136/archdischild-2012-303508

16. Feldman, R. (2009). The development of regulatory function from birth to 5 years: Insights from premature infants. *Child Development*, 80 (2), 544-561. doi:
10.1111/j.1467-8624.2009.01278.x.
17. Fergusson, D. M., & Lynskey, M. T. (1996). Adolescent resilience to family adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 37(3), 281-292. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01405.x/abstract>
18. Figueras F, Oros D, Cruz-Martínez R, Padilla N, Hernández-Andrade E, Botet F, et al. (2009). Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics*; 124: 934–41.
19. Figueras F., Cruz-Martínez., Sanz-Cortés M., Arranz A., Illa M., Botet F., Costas-Moragas C., Gratacos E., (2011). Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advances signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38, 228-294.
20. Figueras F(b), Puerto B., Gratacos E. Protocol maneig de la alteracions per defect del creixement fetal. Hospital Clinic-Barcelona.
21. Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Brown, T. T., Kuperman, J. M., Chung, Y..... Dale, A. M. (2012). Multimodal imaging of the self-regulation developing brain. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, 109 (48), 19620-19625. doi: 10.1073/pnas.1208243109
22. Fonagy, P., Steele, M., Steele, H., Higgitt, A. & Target, M. (1994). The Emanuel Miller Memorial Lecture 1992. The theory and practice of resilience. *Journal of*

Child Psychology and Psychiatry, 35 (2), 231-258. doi:10.1111/j.1469-7610.1994.tb01160.x

23. Fox, N. A., & Calkins, S. D. (2003). The development of self-control of emotion: intrinsic and extrinsic influences. *Motivation and Emotion*, 27 (1), 7-26.

Recuperado de:

<http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1023622324898#page-1>

24. Francis, L. A., & Susman, E. J. (2009). Self-regulation and rapid weight gain in children from age 3 to 12 years. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 163 (4), 297-302. doi: 10.1001/archpediatrics.2008.579.
25. Gaytán, S. P., & Pasaro, R. (1998). Centros superiores que modulan las funciones vegetativas. En: R. Pasaro, P. A. Nuñez-Abades, A. L. Bianchi, (Eds.), *Neurobiología de las funciones vegetativas* (pp.149-163). Sevilla: Publicaciones de la Universidad de manuales universitarios.
26. Gertner, S., Greenbaum, C. W., Sadeh, A., Dolfín, Z., Sirota, L., & Ben-Nun, Y. (2002). Sleep-wake patterns in preterm infants and 6 month's home environment: implications for early cognitive development. *Early Human Development*, 68 (2), 93-102. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113995>
27. Geva, R., & Feldman, R. (2008). A neurobiological model for the effects of early brainstem functioning on the development of behavior and emotion regulation in infants: implications for prenatal and perinatal risk. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 49(10), 1031-41. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01918.x

28. Geva, R., Sopher, K., Kurtzman, L., Galili, G., Feldman, R., & Kuint, J. (2013). Neonatal brainstem dysfunction risk infant social engagement. *Social Cognitive and Affective Neuroscience Advance*, 8 (2), 154-168. doi:10.1093/scan/nsr082
29. Geva, R., Schreiber, J., Segal-Caspi, L., & Markus-Shiffman, M. (2014). Neonatal brainstem dysfunction after preterm birth predicts behavioral inhibition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. doi:10.1111/jcpp.12188
30. Glass, L., Rejgowda, B. and Evans, H. (1971). Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin addicted mothers. *Lancet*, ii, 685-686.
31. González, C., Carranza, J. A., Fuentes, L. J., Galián, M. D., & Estévez, A. F. (2001). Mecanismos atencionales y el desarrollo de la autorregulación en la infancia. *Anales de Psicología*, 17 (2), 275-286. Recuperado de: http://www.um.es/analesps/v17/v17_2/11-17_2.pdf
32. González Cardenas R (2001). Potenciales evocados visuales y auditivos en niños con alto riesgo para daño neurológico. Tesis para obtener el título de especialista en medicina de rehabilitación UNAM: Facultad de medicina, división de posgrado.
33. Godoy Torales GM., Zacur de Jiménez M (2008) Restricción de crecimiento intrauterino. Causas, características clínicas, y evaluación de factores asociados a policitemia sintomática *Pediatr (Asunción)* 35, 2, 77-87.
34. Greenberg, M. T., & Lippold, M. A. (2013). Promoting healthy outcomes among youth with multiple risks: Innovative approaches. *The Annual Review of Public Health*, 34, 253-270. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031811-124619.
35. Hall, JW. (1992). *Handbook of auditory evoked responses* Allyn and Bacon: USA (pp 41-69).

36. Hardaway, C. R., Wilson, M. N., Shaw, D. S. & Dishion, T. J. (2012). Family functioning and externalizing behaviour among low-income children: Self-regulation as mediator. *Infant and Child Development*, 21 (1), 67-84. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879800>
37. Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: a review and a new view. En G. H. Bower (Ed.). *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp.193-225) (Vol. 22). New York: Academic Press.
38. Hawthorne, J. (2005). Using the Neonatal Behavioural Assessment Scale to support parent-infant. *Infant*, 1(6), 213–218.
39. Henderson, H. A. & Wachs, T. D. (2007). Temperament theory and the cognition-emotion interaction across development. *Developmental Review*, 27, 396-427.
doi:10.1016/j.dr.2007.06.004
40. Hernández-Andrade E, Figueroa-Diesel H., Jansson T., Rangel-Nava H. (2008). Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusión in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32, 71-76.
41. Hernández Muñoz VH (2011). Flujometría doppler en fetos con restricción en el crecimiento intrauterino y su asociación con resultado perinatal adverso en el Instituto Nacional de Perinatología (INPER) Isidro Espinosa de los Reyes de México. Tesis para obtener el título de especialista en medicina materno fetal. UNAM: INPer.
42. Hernández-Zamora E, Poblano A. (2014). The auditory pathway. Information integration levels and main neuro-transmitters. *Gac Med Mex* (in press)

43. Holmboe, K., & Johnson, M. H. (2005). Education executive attention. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, 102 (41), 14479-14480. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203966>
44. Horodyski, M. A., Olson, B., Baker, S., Brophy-Herb, H., Auld, G., Van Egeren, L.,... Singleterry, L. (2011). Healthy babies through infant-centered feeding protocol: An intervention targeting early childhood obesity in vulnerable populations. *Biomed Central Public Health*, 15 (11), 868. doi: 10.1186/1471-2458-11-868.
45. Hunsberger, M., Lanfer, A., Reeske, A., Veidebaum., T., Russo, P., Hadjigeorgiou, C.,... Eiben, G. (2013). Infant feeding practices and prevalence of obesity in eight European countries-the IDEFICS study. *Public Health Nutrition*, 16 (2), 219-227. doi: 10.1017/S1368980012003850
46. IFCN recommended standars for brainstem auditory evoked potentials. Report of IFC Commitee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 112-7.
47. Jaekel, J., Wolke, D., & Chernova, J. (2012). Mother and child behaviour in very preterm and term dyads at 6 and 8 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54 (8), 716-723. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04323.x
48. Jahromi, L. B., Umaña-Taylor, A. J., Updegraff, K. A., & Lara, E. E. (2012). Birth characteristics and developmental outcomes of infants of Mexican-origin adolescent mothers: Risk and promotive factors. *International Journal of Behavioral development*, 36(2), 146-156. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723720>
49. Jansen, P.W., Tiemeier, H., Jaddoe, V.W., Hofman, A., Steegers. E.A., Verhulst , F.C..... Raat, H. (2009). Explaining educational inequalities in preterm birth: The

- generation r study. *Archive of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 94(1), F28-F34. doi:10.1136/adc.2007.136945
50. Jenni, O. G., & LeBourgeois, M. K. (2006). Understand sleep-wake behavior and sleep disorders in children: The value of a model. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(3), 282-287. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612214>
51. Jewett, D.L., Willinston, J.S. (1971). Auditory evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*; 94:681-696.
52. Jiang, Z. D., Brosi, D. M., Wang, J., & Wilkinson, A. R. (2004). Brainstem auditory-evoked responses to different rates of clicks in small-for-gestational age preterm infants at term, *Acta paediatrica*, 93, 76–81.
doi:10.1080/08035250310007394
53. Jiang, Z. D., Brosi, D. M., & Wilkinson, A. R. (2002). Auditory neural responses to click stimuli of different rates in the brainstem of very preterm babies at term. *Pediatric Research*, 51(4), 454–9. doi:10.1203/00006450-200204000-00009
54. Jiang ZD, Wu YY, Zhen MS, Sun DK, Feng LY, Peng YM, Liu, X. (1991). Development of early and late brainstem conduction time in normal and intrauterine growth retarded children. *Acta Paediatric Scandinavica*, 80, 494–499.
55. Kagan, J., & Snidman, N. (2004). The long shadow of temperament. Cambridge: Harvard University press.
56. Kandel ER., Schwartz JH., Jessel TM. (2008) Principios de neurociencias. Madrid: McGraw Hill.
57. Kesson AM, Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG, E. DA. (1985). Peripheral nerve conduction velocity and brainstem auditory evoked responses in small for gestational age preterm infants. *Early Human Development*, 11, 213–219.

58. Kim, J. S. (2011). Excessive crying: behavioral and emotional regulation disorder in infancy. *Korean Journal of Pediatrics*, 54 (6), 229-233. doi: 10.3345/kjp.2011.54.6.229
59. Kim, C. R., Vohr, B. R., & Oh, W. (1995). Effects of maternal preeclampsia on brain-stem auditory evoked response in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*, 127(1), 123–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7608796>
60. Kok, J. H., Prick, L., Merckel, E., Everhard, Y., Verkerk, G. J. Q., & Scherjon, S. a. (2007). Visual function at 11 years of age in preterm-born children with and without fetal brain sparing. *Pediatrics*, 119(6), e1342–50. doi:10.1542/peds.2005-2857
61. Kohelet, D., Arbel, E., Goldberg, M., & Arlazzoroff, A. (2000). Intrauterine growth retardation and brainstem auditory-evoked response in preterm infants, (9), 73–76.
62. Kopp, C. (1982). Antecedents of self-regulation: A developmental perspective. *Developmental Psychology*, 18 (2), 199-214. Recuperado de: <http://psycnet.apa.org/index.cfm?fa=search.displayRecord&uid=1982-11766-001>
63. Kopp, C. (1989). Regulation of distress and negative emotion: A developmental review. *Developmental Psychology*, 25, 345-354.
64. Kumate, J. (2010). Marginación social en los niños mexicanos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 67: 458-470. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462010000500010&script=sci_arttext
65. Larroque, B., Bertrais, S., Czernichow, P., & Leger, J. (2001). School Difficulties in 20-Year-Olds Who Were Born Small for Gestational Age at Term in a Regional Cohort Study. *Pediatrics*, 108(1), 111–115. doi:10.1542/peds.108.1.111

66. Leitner, Y., Fattal-Valevski, a., Geva, R., Bassan, H., Posner, E., Kutai, M., ... Harel, S. (2000). Six-Year Follow-Up of Children With Intrauterine Growth Retardation: Long-Term, Prospective Study. *Journal of Child Neurology*, *15*(12), 781–786. doi:10.1177/088307380001501202
67. Lester BM, García-Coll C, Valcarcel M, Hoffman J, Brazelton B. (1986). Effects of atypical patterns of fetal growth on newborn (NBAS) behavior. *Child Dev*; *57*: 11-9.
68. Lester BM., Tronick EZ., Brazelton B. (2004). The neonatal Intensive Care Unit Network neurobehavioral scale procedures. *Pediatrics*, *113*, 3, 641-667.
69. Lewis, M. D., & Todd, R. M. (2007). The self-regulation brain: Cortical-subcortical feedback and the development of intelligent action. *Cognitive Development*, *22*, 406-430. doi:10.1016/j.cogdev.2007.08.004
70. Lodygensky, G. a, Seghier, M. L., Warfield, S. K., Tolsa, C. B., Sizonenko, S., Lazeyras, F., & Hüppi, P. S. (2008). Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatric Research*, *63*(4), 438–43. doi:10.1203/PDR.0b013e318165c005
71. López, M., Melgar, A., de la Cruz-Bertolo, J., Perapoch, J., Mosqueda, R. & Pallás, C. (2013). Cuidados centrados en el desarrollo. Situación en las unidades de neonatología de España. *Anales de Pediatría* , Publicación anticipada en línea. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.10.043
72. Luria AR. Las funciones corticales superiores del hombre. Barcelona: Martínez Roca. 1981.

73. Madruzzato G., Antasaklis FB., Chervenak FA., Figueras F., Gunebaum A., Bienne P., Skupski D., Stanojevic M. (2008). Recommendations and guidelines for perinatal practice Intrauterine restriction (IUGR). *J perinat Med* 36, 277-281.
74. Mahajan, V., Gupta, P., Tandon, O., & Aggarwal, A. (2003). Brainstem auditory evoked responses in term small for gestational age newborn infants born to undernourished mothers. *European Journal of Paediatric Neurology*, 7(2), 67–72. doi:10.1016/S1090-3798(03)00015-1
75. Manjarrez, G., Cisneros, I., Herrera, R., Vazquez, F., Robles, A., & Hernandez, J. (2005). Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *The Journal of Pediatrics*, 147(5), 592–6. doi:10.1016/j.jpeds.2005.06.025
76. Maulik, D. (2006). Fetal growth compromise: Definitions, standards, and classification. *Clinical obstetrics and gynecology*, 49 (2), 214-218.
77. Maulik Dev (2006b). Fetal growth restriction: The etiology. *Clinical obstetrics and gynecology* 49, 2, 228-235.
78. Maulik Dev., Evans JF., Ragolia L. (2006). Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 49, 2, 219-227.
79. Mayer C, Joseph KS. (2013). Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:136–45.
80. Mercado Torres L. (1990). Nivel predictivo de la escala de evaluación de conductas neonatales de Brazelton. UNAM: Facultad de psicología, tesis de licenciatura.
81. Miller J., Turan S., Baschat AA. (2008). Fetal growth restriction. *Seminars in perinatology* 32, 274-280.
82. Miller, J., & Newell, D. (2012). Prognostic significance of subgroup classification for infant patient with crying disorders. A prospective cohort study. *Journal of the*

Canadian Chiropractic Association, 56 (1), 40-48. Recuperado de:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457540>

83. Mistlberger, R. E. & Antle, M.C. (2006). The enigma of behavioral inputs to the circadian clock: a test of function using restraint. *Psychology and Behavior*, 87(5), 948-954. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580032>
84. Morris, A. S., Silk, J. S., Steinberg, L., Myers, S. S., & Robinson, L. R. (2007). The role of the family context in the developmental of emotion regulation. *Social Development*, 16(2), 361-388. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756175>
85. Moragas, C. C., Deu, A. F., Mussons, F. B., & Costa, E. B. (2007). Evaluación psicométrica de la Escala de Brazelton en una muestra de recién nacidos españoles, 19, 140–149.
86. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive function and their contribution to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945922>
87. Murray, A. D. (1988). Newbom Auditory Brainstem Evoked Responses (ABRs): Prenatal and Contemporary Correlates Correlates of ABRs in Newboms. *Child and Development*, 59(3), 571–588.
88. Nardozza, L. M. M., Araujo Júnior, E., Barbosa, M. M., Caetano, A. C. R., Lee, D. J. R., & Moron, A. F. (2012). Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286(1), 1–13.
doi:10.1007/s00404-012-2330-6

89. Nava-Segura, J. (1981). Neurología clínica. *Sus fundamentos anatómicos y funcionales, los síndromes y las enfermedades del sistema nervioso central* (pp. 75-131). México: Unión gráfica.
90. Nelson, C.A., & Carver, L.J. (1998). The effects of stress and trauma on brain and memory: A view from developmental cognitive neuroscience. *Developmental and Psychopathology*, 10(4), 793-809.
91. Noble, Y., & Boyd, R. (2012). Neonatal assessments for the preterm infant up to 4 months corrected age: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(2), 129–39. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03903.x
92. Nugent, J. K. (2013). The competent newborn and the neonatal behavioral assessment scale: T. Berry Brazelton's legacy. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing : Official Publication of the Association of Child and Adolescent Psychiatric Nurses, Inc*, 26(3), 173–9. doi:10.1111/jcap.12043
93. Ohman, A. (1988). Nonconscious control of autonomic responses: a role for Pavlovian conditioning? *Biological Psychology*, 27(2), 113-135. doi: 10.1016/0301-0511(88)90045
94. Ohlsson A., & Jacobs S. E. (2013). NIDCAP: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Pediatrics*, 131(3), e881-e893. doi: 10.1542/peds.2012-2121
95. Padilla, N., Falcón, C., Sanz-Cortés, M., Figueras, F., Bargallo, N., Crispi, F., ... Gratacós, E. (2011). Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Research*, 1382, 98–108. doi:10.1016/j.brainres.2011.01.032

96. Padilla, N., Junqué, C., Figueras, F., Sanz-Cortes, M., Bargalló, N., Arranz, A., ... Gratacos, E. (2014). Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Research, 1545*, 1–11. doi:10.1016/j.brainres.2013.12.007
97. Parra-Saavedra, M., Crovetto, F., Triunfo, S., Savchev, S., Peguero, a, Nadal, a, ... Figueras, F. (2013). Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta, 34*(12), 1136–41. doi:10.1016/j.placenta.2013.09.018
98. Pettigrew AG., Edwards DA., Henderson-Smart DJ. (1985). The influence of intra-uterine growth retardation on brainstem development of preterm infants. *Developmental Medicine and Child Neurology, 27*, 467–72 2.
99. Poblano, A., Garza-Morales, S., Ibarra-Puig J. (1995). Utilidad de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en la evaluación del recién nacido. *Bol Med Hosp Infant Mex, 52*,4; 262-270.
100. Poblano A, Belmont A, Sosa J, Ibarra J, Rosas Y, López V, et al. (2002) Effects of prenatal exposure to carbamazepine on brainstem auditory evoked potentials in infants of epileptic mothers. *J Child Neurol 17*: 364-8.
101. Poblano A, Haro R, Arteaga C.(2008) Neurophysiologic measurement of continuity in the sleep of fetuses during the last week of pregnancy in newborns. *Int J Biol Sci 2008*; 4: 23–8.
102. Porges, S. W. (1992). Vagal tone: A physiological marker of stress vulnerability. *Pediatrics, 90*, 498-504.

103. Porges, S. W. (2003). The polyvagal theory: Phylogenetic contributions to social behavior. *Physiology and Behavior*, 79(3), 503-513. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954445>
104. Porges, S. W., & Furman, S. A. (2010). The early development of autonomic nervous system provides a neural platform for social behavior: A polyvagal perspective. *Infant and Child Development*, 20(1), 106-118. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516219>
105. Porges, S. W. (2011). *The polyvagal theory. Neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, self-regulation*. New York: Norton Company.
106. Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of neuroscience*, 13, 25-42. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183676>
107. Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 353(1377), 1915-1927. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854264>
108. Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2009). Toward a physical basis of attention and self-regulation. *Physics of Life Reviews*, 6(2), 103-120. doi: 10.1016/j.plrev.2009.02.001.
109. Ramenghi, L. a, Martinelli, A., De Carli, A., Brusati, V., Mandia, L., Fumagalli, M., ... Cetin, I. (2011). Cerebral maturation in IUGR and appropriate for gestational age preterm babies. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 18(5), 469-75. doi:10.1177/1933719110388847

110. Rao, M. R., Brenner, R. A., Schisterman, E. F., Vik, T., & Mills, J. L. (2004). Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Archive of Disease in Childhood*, 89(11), 989-992. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15499048>
111. Rothbart, M. K., Ellis, L. K., Rueda, M. R., & Posner, M. I. (2003). Developing mechanisms of temperamental effortful control. *Journal of Personality*, 71 (6), 1113-1143. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633060>
112. Rothbart, M. K., Ellis, L. K., & Posner, M. I. (2004). Temperament and self-regulation. En R. F. Baumeister & K. D. Vohs (Eds.), *Handbook of self-regulation: research, theory and applications* (pp. 357-370). New York: Guilford Press.
113. Rothbart MK y Hwang J (2005). Temperament and the development of competence and motivation. In Elliot AJ and Dweck CS (Eds) *Handbook of competence and motivation* 167-184. New York: Guilford press
114. Rothbart, M. K. & Bates, J. E. (2006). Temperament. En W. Damon & N. Eisenberg (Ed.), *Handbook of child psychology: Social, emotional, and personality development* (pp.99-166, 6th ed., Vol. 3). New York: Wiley.
115. Roza, S. J., van Lier, P. a C., Jaddoe, V. W. V, Steegers, E. a P., Moll, H. a, Mackenbach, J. P., ... Tiemeier, H. (2008). Intrauterine growth and infant temperamental difficulties: the Generation R Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(3), 264-72. doi:10.1097/CHI.0b013e318160b3df
116. Saintonge, J., Lavoie, A., Lachapelle, J., & Côté, R. (1986). Brain maturity in regard to the auditory brainstem response in small-for-date neonates. *Brain and Development*, 8(1), 1-5. doi:10.1016/S0387-7604(86)80112-7

117. Sanz-Cortes, M., Simoes, R. V, Bargallo, N., Masoller, N., Figueras, F., & Gratacos, E. (2014). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment of Fetal Brain Metabolism in Late-Onset “Small for Gestational Age” versus “Intrauterine Growth Restriction” Fetuses. *Fetal Diagnosis and Therapy*. doi:10.1159/000365102
118. Sainz-Trapaga C. (1994). Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral en recién nacidos. Tesis para obtener el grado de doctor: Universidad Complutense: Facultad de Medicina.
119. Saarni, C., Mumme, D. L., & Campos, J. J. (2006). Emotional development: Action, communication and understanding. En N. Eisenberg (Volume Ed.), W. Damon, R. M. Lerner (Ed. in chief.), *Handbook of child psychology: Social and personality development* (pp. 237-309) (Vol. 3). New York: Wiley.
120. Salas, M., Torrero, C., Regalado, M., & Rubio, L. (2012). Development of the gusto facial reflex in perinatally undernourished rats. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 2, 308-314. doi:10.4236/jbbs.2012.23035
121. Saper, C. (2008) Tronco encéfalico, comportamiento reflejo y pares craneales. En: E. R. Kandel. J. H. Schwartz, T. M. Jessel (Eds.), *Principios de neurociencias* (pp. 873-888). Madrid: McGraw Hill.
122. Sarda P, Dupuy RP, Boulot P. Rieu, P (1992). Brainstem conduction time abnormalities in small for gestational age infants. *Journal of perinatology and medicine*, 20, 52–63.
123. Scherjon, S. a, Oosting, H., de Visser, B. W., de Wilde, T., Zondervan, H. a, & Kok, J. H. (1996). Fetal brain sparing is associated with accelerated shortening of visual evoked potential latencies during early infancy. *American Journal of*

Obstetrics and Gynecology, 175(6), 1569–75. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987943>

124. Scherjon, S., Briet, J., Oosting, H., & Kok, J. (2000). The Discrepancy Between Maturation of Visual-Evoked Potentials and Cognitive Outcome at Five Years in Very Preterm Infants With and Without Hemodynamic Signs of Fetal Brain-Sparing. *Pediatrics*, 105(2), 385–391. doi:10.1542/peds.105.2.385
125. Sharma, V. K., & Chandrashekar, M. K. (2005). Zeitgebers (time cues) for biological clocks. *Current Science*, 89 (7), 1136-1146. Recuperado de: http://www.currentscience.ac.in/Downloads/article_id_089_07_1136_1146_0.pdf
126. Silva-Pereyra J. (2008). Métodos en las neurociencias cognitivas. México: Pax.
127. Sommerfelt, K., Andersson, H. W., Sonnander, K., Ahlsten, G., Ellertsen, B., Markestad, T., ... Bakketeig, L. (2000). Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Archives of Disease in Childhood*, 83, 25–30.
128. Snell, R. (2010). El tronco del encéfalo. En: *Neuroanatomía Clínica* (pp.186-210). Barcelona: Lippincott Williams and Wilkins.
129. Soares, I., Collet, L., Morgon, A., & Salle, B. (1988). Effect of brainstem auditory evoked potential stimulus intensity variations in neonates of small for gestational age. *Brain and Development*, 10(3), 174–177. doi:10.1016/S0387-7604(88)80023-8
130. Stifter, C. A. & Spinrad, T. L. (2002). The effect of excessive crying on the development of emotion regulation. *Infancy*, 3(2), 133-152. Recuperado de: <https://www.hhdev.psu.edu/ebp/stifter%20and%20spinrad%202002.pdf>

131. Story, L., Damodaram, M. S., Allsop, J. M., McGuinness, A., Patel, A., Wylezinska, M., ... Rutherford, M. a. (2011). Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(5), 483.e1–8. doi:10.1016/j.ajog.2011.06.032.
132. Story, L., Damodaram, M. S., Supramaniam, V., Allsop, J. M., McGuinness, A., Patel, A., ... Rutherford, M. a. (2013). Myo-inositol metabolism in appropriately grown and growth-restricted fetuses: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 170(1), 77–81. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.006
133. Spielberg CD, Díaz-Guerrero R. State-trait anxiety inventory STAI Spanish version (in Spanish). México City: Manual Moderno; 1975.
134. Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hu H, et al.(2008). Maternal self-esteem, exposure to lead, and child neurodevelopment. *Neurotoxicology* 29: 278–85.
135. Tang, A. C., Reeb-Sutherland, B. C., Romeo, R. D., & McEwen, B. S. (2013). On the causes of early life experience effects: Evaluating the role of mom. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Publicación anticipada en línea. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.11.002
136. Takashima, S., Chan, F., Becker, L.E., Amostrong, D.L. (1980). Morphology of the developing visual cortex of the human infant. A quantitative and qualitative study Golgi study. *J neuropathology exp neurol*; 39: 487-501.
137. Tau, G. Z., & Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuit. *Neuropsychopharmacology Nature*, 35(1), 147-168. doi: 10.1038/npp.2009.115.

138. Thordstein, C. M., Sultan, B. L., Wennergren, M. M., Törnqvist, E., Lindecrantz, K. G., & Kjellmer, I. (2004). Visual evoked potentials in disproportionately growth-retarded human neonates. *Pediatric Neurology*, *30*(4), 262–70. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.002
139. Todorovich, R. D., Crowell, D. H., & Kapuniai, L. E. (1987). Auditory responsivity and intrauterine growth retarded gestational age human newborns n in small for, 204–212.
140. Tolsa, C. B., Zimine, S., Warfield, S. K., Freschi, M., Sancho Rossignol, A., Lazeyras, F., ... Huppi, P. S. (2004). Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatric Research*, *56*(1), 132–8. doi:10.1203/01.PDR.0000128983.54614.7E
141. Trevarthen, C. (2013). In praise of a doctor who welcomes the newborn infant person. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing : Official Publication of the Association of Child and Adolescent Psychiatric Nurses, Inc*, *26*(3), 204–13. doi:10.1111/jcap.12048
142. Treyvaud K., Inder T.E., Lee K.J., Northam E.A., Doyle L., W., & Anderson P.J. (2012). Can home environment promote resilience for children born very preterm in the context of social and medical risk? *Journal of Experimental Child Psychology*, *112*(3), 326–337. doi: 10.1016/j.jecp.2012.02.009
143. Treyvaud, K. (2013). Parent and family outcomes following very preterm or very low birth weight birth: A review. *Seminars in fetal & neonatal medicine*.
Publicación anticipada en línea. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.008
144. Troxel, W. M., Trentacosta, C. J., Forbes, E. E., & Campbell, S. B. (2013). Negative emotionality moderates associations among attachment, toddler sleep, and

- later problem behaviors. *Journal of Family Psychology*, 27(1), 127-136. doi: 10.1037/a0031149.
145. Tucker, D. M., Derribery, D., & Luu, P. (2000). Anatomy and physiology of human emotion: Vertical integration of brain stem, limbic and cortical system. En J. C. Borod (Ed.). *The neuropsychology of emotion: series in affective science* (pp. 56-79). New York: Oxford University Press.
146. UNICEF (1992) Estado Mundial de la Infancia, 4:75
147. Valkama AM., Tolonen EU., Kerttula LI., Paakko E., Vinionpaa LK., Koivisto ME (2001). Brainstem size and function at term in relation to later neurosensory disability in high-risk, preterm infants. *Acta paediatr* 90, 909-915.
148. Van den Bergh, B. R., & Mulder, E. J. (2012). Fetal sleep organization: a biological precursor of self-regulation in childhood and adolescence? *Biological Psychology*, 89(3), 584-590. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.01.003.
149. Vohs, K.D. & Baumeister, R.F. (2004). Understanding self-regulation. An introduction En R.F. Baumeister & K.D. Vohs (Eds.), *Handbook of self-regulation. research, theory and applications*. (pp 1-13). New York: The Guilford Press.
150. Vohr BR, Karp D, O'Dea C, Darrow D, Coll CG, Lester BM, Brown L, Oh W, Cashore W. (1990). Behavioral changes correlated with brainstem auditory evoked responses in term infants with moderate hyperbilirubinemia. *Journal of pediatrics* 117, 1, 288-291.
151. Vohr BR, Lester B, Rapisardi G, O'Dea C, Brown L, Peucker M, Cashore W, Oh W. (1989). Abnormal brainstem function (brainstem auditory evoked response) correlates with cry features in term infants with hyperbilirubinemia. *Journal of pediatrics*, 115(2), 303-308.

152. Walker, D.-M., & Marlow, N. (2008). Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 93(4), F322–5. doi:10.1136/adc.2007.120485
153. Weller, A. & Feldman, R. (2003). Emotion regulation and touch in infants: The role of cholecystokinin and opioids. *Peptides*, 24 (5), 779-788.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12895666>
154. Weschler, D. (1999). Wechsler Abbreviates Scale of Intelligence (WASI) (in Spanish). México City: Manual Moderno.
155. Werner, E. E. (1993). Protective factors and individual resilience. En: Handbook of early childhood intervention (1993) Meisels, Samuel J. Y Shonkoff, Jack P. (Eds.). Cambridge University Press. Nueva York, E.E.U.U.
156. Wiebe, S.A., Sheffield, T., Clark, C.A., Chevalier, N., & Espy, K.A. (2011). The structure of executive function in 3 –years- olds. *Journal of Experimental Child Psychology*, 108(3), 436-452. doi: 10.1016/j.jecp.2010.08.008.
157. Wilkinson AR., Brosi DM., Jiang ZD. (2007). Functional impairment of the brainstem in infants with bronchopulmonary displasia. *Peadiatrics*, 120, 362-371.
158. Wolke D. (1995). Parents perceptions as a guide for conducting NBAS clinical sessions. In. Brazelton TB, Nugent JK (eds.). Neonatal behavioral assessment scales 3rd Edition. Cambridg: University Press.
159. Yamazaki, S., Yoshikawa, T., Biscoe, E.W, Numano, R., Gallaspy, L. M., Soulsby S., ... Menaker, M. (2009). Ontogeny of circadian organization in the rat. *Journal of Biological Rhythms*, 24 (1), 55-63. doi: 10.1177/0748730408328438.

160. Zannas, A.S., & West, A. E. (2013). Epigenetic and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience*. Publicación anticipada en línea. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.003

Lista de Figuras

Figura 1. Fisiopatología de la RCF.....	21
Figura 2. Desarrollo de las capacidades regulatorias.....	36
Figura 3. Vía auditiva central.....	47
Figura 4.-Cambios en los PEATC con respecto a la edad.....	52
Figura 5.Sujetos del estudio.....	75
Figura 6 .- Montaje durante el registro de los PEATC.....	77
Figura 7. Procedimiento del estudio en los distintos escenarios del INper.....	80
Figura 8.-Frecuencia de puntajes anormales en la NBAS en los neonatos con RCF tardía y controles.....	88
Figura 9. Mediana de las latencias de las ondas absolutas e interpico de los PEATC.	89
Figura 10. Amplitud de las ondas absolutas de los PEATC.....	90

Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación de la RCF según el PFE y las alteraciones encontradas en el Doppler.....	23
Tabla 2. Referencias de las latencias de las ondas absolutas e interpico de los PEATC.....	50
Tabla 3. Características maternas.....	86
Tabla 4. Características neonatales.....	87

Abreviaturas

SNC: Sistema nervioso central

RCF: Restricción de crecimiento fetal

PEG: Pequeño para edad gestación

ACM: Arteria cerebral medial

ACA: Arteria cerebral anterior

ACP: Arteria cerebral posterior

ICP: Índice cerebro placentario

AUM: Arteria umbilical

AUT: Arteria uterina

DV: Ducto venoso

PFE: Peso fetal estimado

VDFA: Velocidad diastólica final ausente.

VDFR: Velocidad diastólica final reversa

IP: Índice de pulsatibilidad

PEATC: Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

Anexos
Instituto de Nacional de Perinatología
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO

Título del estudio: Efectos conductuales y neurofisiológicos de la Restricción de Crecimiento Intrauterino.

Investigadores responsables: Dra. Lourdes Schanas y Arrieta y M en C. Vania Aldrete Cortez, Dra. Erika Marcela Osorio Valencia. Teléfono 55209900 ext 129, 153, 288, 376.

Introducción

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación realizado por el Dra Lourdes Schnaas y Arrieta, dado que su bebé se le ha diagnosticado una enfermedad denominada Restricción de crecimiento Intrauterino

El objetivo de esta hoja de información es explicarle exactamente qué es lo que involucra formar parte del estudio y darle la oportunidad de plantearse si desea participar o no. Los investigadores a cargo le explicarán cualquier cosa que no esté clara y responderá a todas sus preguntas. Por favor, antes de dar su conformidad para participar en el estudio de investigación, no dude en hacer las preguntas que considere necesarias.

Propósito

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Perinatología y con él queremos conocer si la rapidez con la que llega la información en la vía auditiva de su bebé se relaciona con aspectos conductuales como la capacidad de tranquilizarse por sí mismo. Debido a que esto puede tener repercusiones en el futuro queremos detectarlas a temprana edad sobre todos en bebés que nacieron pequeños como el suyo, que fue diagnosticado con Restricción de crecimiento Intrauterino.

Plan del estudio

Si usted reúne los requisitos y da su conformidad para participar en este estudio, su participación consistirá en lo siguiente:

- Al mes de edad corregida se le solicitarán dos visitas una al depto. de Neurobiología del desarrollo para evaluar las habilidades de su bebé y la otra al depto. de Neurología perinatal (para valorar la vía auditiva, la vía visual y la actividad eléctrica cerebral de su hijo)
- A los 3 meses de edad corregida una visita al depto. de Neurología perinatal para volver a valorar la vía auditiva de su hijo
- A los 6 meses de edad corregida una visita al depto. de Neurobiología del desarrollo para valorar las habilidades de bebé y una al depto. de Neurología perinatal para valorar nuevamente la vía visual de su bebé.
- A los 12 meses de edad corregida una visita al depto. de Neurobiología del desarrollo para valorar las habilidades de su bebé.

Pruebas del estudio

1. Nos permita obtener información existente sobre datos demográficos y de laboratorio de rutina, de los expedientes médicos de usted y de su bebé.
2. Responda algunas preguntas que le hará un psicólogo entrenado acerca del neurodesarrollo de su bebé y sobre la interacción entre ustedes.
3. Responda algunas preguntas que le hará un psicólogo entrenado acerca de dónde ha vivido, dónde y en qué ha trabajado, sus antecedentes de salud personales y familiares, consumo de cigarrillos y uso de alcohol, educación y pertenencia a algún grupo étnico. Nos permita medir su peso y estatura, así como la longitud, peso y tamaño de la cabeza de su bebé.
4. Su niño participe en una sesión especial de juegos para observar el desarrollo de sus habilidades.
5. Se realice la prueba de potenciales evocados visuales, auditivos y electroencefalogramas: todos estas consisten en medir la actividad eléctrica de su bebé mediante la conexión de electrodos a su cuero cabelludo. Este estudio es inofensivo, no es invasivo ni doloroso.

Usted puede saltarse cualquier pregunta que no desee contestar. Todas las evaluaciones tomarán lugar en el hospital donde usted de a luz a su niño.

Riesgos asociados con el estudio

No existe ningún riesgo asociado con los procedimientos a utilizar.

¿Cuáles son los posibles beneficios de participar en este estudio?

Todos los sujetos serán informados de los resultados de sus pruebas que se les realizarán a sus hijos. Asimismo, como parte de este estudio su niño recibirá de manera gratuita la información de la evaluación de su desarrollo, así como los resultados de la valoración de la vía auditiva y visual.

Confidencialidad de su historial

La información obtenida en este estudio de investigación será utilizada únicamente por los investigadores a cargo, usted puede estar seguro de que su historial médico y los resultados arrojados por las pruebas serán estrictamente confidenciales, y su identidad, anónima. Su identidad se mantendrá confidencial en caso de que se publiquen los resultados del estudio. Si usted participa en este estudio, no tendrá propiedad sobre información recogida o producida para los fines del estudio y no podrá solicitar el retiro de los datos del estudio con la información relacionada con su caso.

Costos personales a causa de este ensayo clínico

Ninguna de las pruebas aplicadas tendrán algún costo para usted. Como voluntario, no se le compensará por su participación en el estudio.

Participación o retiro voluntario

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted es libre de participar o abandonar en cualquier momento el estudio, sin penalización. La **atención médica en el INper no se afectará de ninguna forma si no participo en este estudio.**

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

Título del estudio: “Efectos conductuales y fisiológicos de la restricción de crecimiento intrauterino!

Yo, el abajo firmante : _____

He recibido información clara y detallada sobre el procedimiento sobre este estudio de investigación que se llevará a cabo en el Instituto de Perinatología. Otorgo mi conformidad para participar en la investigación realizada por la Dra. Lourdes Schnaas y Arrieta.

He tenido tiempo para reflexionar sobre lo que involucra mi decisión de participar en este estudio. En cualquier momento, si lo deseo, puedo detener mi participación, sin tener que justificar mis razones para ello. Informaré al investigador sobre mi decisión. En cualquier momento puedo pedir información adicional al investigador.

Paciente

Testigo