



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

**TÍTULO:
“ANÁLISIS DEL DESARROLLO MOTOR Y
PARÁMETROS DE IMAGEN POR TENSOR DE
DIFUSIÓN EN EL TRACTO CORTICOESPINAL DE UN
PACIENTE CON DAÑO CEREBRAL PERINATAL
TRATADO CON NEUROHABILITACIÓN”.**

**FORMA DE TITULACIÓN:
DIPLOMADO DE ACTUALIZACIÓN
PROFESIONAL.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN FISIOTERAPIA**

P R E S E N T A:

LILIANA JAZMIN SÁNCHEZ MORENO



TUTOR: M.C. JESÚS E. BARRERA RESÉNDIZ

LEÓN, GUANAJUATO. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A mis padres y hermanas, por su amor y apoyo incondicional.

A Consuelo Pedraza por su paciencia y dedicación desinteresada en mi aprendizaje.

A Cristina Carrillo, por el impulso académico, personal y profesional que me ha brindado.

A Jesús Barrera por hacer de mí una persona más crítica y exigente conmigo misma.

Y a mis pacientes, que son el incentivo para evolucionar como terapeuta y ser humano.

A Jenny, Chuy, Zoila, y Cruz.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A José Narro Robles, ex Rector.

A la Escuela Nacional de Estudios Superiores de la UNAM, UNIDAD LEÓN,
a Javier de la Fuente y a Aline Cintra Viveiro.

Al Instituto de Neurobiología de la UNAM Campus Juriquilla, especialmente a Thalía Harmony, Jesús Barrera Reséndiz, Cristina Carrillo Prado y Consuelo Pedraza, Ma. Elena Juárez Colín y Manuel Hinojosa Rodríguez pertenecientes a la Unidad de Neurodesarrollo.

A los Proyectos CONACYT 218556 – 166772.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO 1	
MARCO TEÓRICO	9
ANTECEDENTES.....	16
CAPÍTULO 2	
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
CAPÍTULO 3	
REPORTE DEL CASO	22
IMPLICACIONES ÉTICAS	26
CAPÍTULO 4	
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	37
REFERENCIAS	38
ANEXOS.....	43

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Neurohabilitación (NH) puede ayudar, de manera temprana, a minimizar las manifestaciones patológicas del Daño Cerebral Perinatal (DCP). La Imagen por Tensor de Difusión (DTI) brinda los parámetros de Anisotropía Fraccional (FA) y Coeficiente de Difusión Aparente (ADC), los cuales permiten obtener datos cuantitativos de la integridad de la sustancia blanca; en condiciones normales, los valores de FA aumentan y de ADC disminuyen en el Tracto Corticoespinal (TCE); sucede lo contrario cuando existe DCP. **OBJETIVO:** Determinar si los valores de FA y ADC en el DCP tienen un desarrollo tal como en la sustancia blanca sana, después de la NH y si tienen relación con el desarrollo motor. **METODOLOGÍA:** Por medio de DTI se analizaron las resonancias magnéticas a los 1.5, 4, 9 y 12 meses de un paciente diagnosticado con hemorragia parenquimatosa con leucomalacia periventricular focal en la región frontal izquierda, quien fue tratado con NH desde las dos semanas de edad corregida, con frecuencia de 3 veces al día durante 13 meses. Se registraron las semanas de consolidación de los Hitos Motores Gruesos (HMG) y se correlacionaron con los valores de FA y ADC. **RESULTADOS:** Los valores de FA aumentaron en cápsula interna (FAD=0.438 a 0.509; FAI=0.409 a 0.451), mesencéfalo (FAD=0.365 a 0.451; FAI=0.373 a 0.407) y puente (FAD=0.242 a 0.432; FAI=0.216 a 0.440). El ADC (s/mm^2) disminuyó en cápsula interna (ADCD= $9.30 \cdot 10^{-10}$ a $7.76 \cdot 10^{-10}$; ADCI= $9.31 \cdot 10^{-10}$ a $8.03 \cdot 10^{-10}$), mesencéfalo (ADCD= $11.7 \cdot 10^{-10}$ a $9.27 \cdot 10^{-10}$; ADCI= $13.5 \cdot 10^{-10}$ a $10.9 \cdot 10^{-10}$) y puente (ADCD= $9.65 \cdot 10^{-10}$ a $7.54 \cdot 10^{-10}$; ADCI= $10.1 \cdot 10^{-10}$ a $7.84 \cdot 10^{-10}$). Los HMG se consolidaron en el orden siguiente: control cefálico a las 17 semanas de edad corregida, sedestación a las 29, reacciones de protección a las 34, arrastre y gateo a las 39, transición de bipedestación-gateo y marcha a las 57. Los valores de la cápsula interna tuvieron correlación FAD ($r=0.977$, $p=0.02$) FAI ($r=0.951$, $p=0.04$) ADCD ($r=-0.984$, $p=0.01$) ADCI ($r=-0.972$, $p=0.02$) con los HMG. **CONCLUSIÓN:** Después de la intervención con NH en el DCP existe una relación entre la evolución motora adecuada, el aumento de FA y la disminución de ADC.

SUMMARY

INTRODUCTION: Neurohabilitacion (NH) can participate in an early way to reduce the injury effect of the Perinatal Brain Injury (PBI). Diffusion Tensor Imaging (DTI) provides Fractional Anisotropy (FA) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) parameters, which can get quantitative information about white matter. In normal conditions, FA values are high and ADC values are reduced in the Corticospinal Tract (TCE); which is not happening when there is PBI. **OBJECTIVE:** Determine if FA and ADC values has a right development like healthy white matter in PBI after the NH and if it has a correlation with motor development. **METHODOLOGY:** We analyzed magnetic resonance imaging through DTI at 1.5, 4, 9 and 12 months of corrected age from a patients with a brain hemorrhage and focal periventricular leukomalacia in frontal left lobe whom started NH since 2 weeks' corrected age, performing three times a day by 13 months. Consolidation age of Developmental Milestone (DM) was correlated with FA and ADC values. **RESULTS:** FA value increased in internal capsule (RFA=0.438 to 509; LFA=0.409 to 0.451), midbrain (RFA=0.365 to 0.451; LFA=0.373 to 0.407) and pons (RFA=0.242 to 0.432; LFA=0.216 to 0.440). ADC (s/mm^2) decreased in internal capsule (RADC= $9.30 \cdot 10^{-10}$ to $7.76 \cdot 10^{-10}$; LADC= $9.31 \cdot 10^{-10}$ to $8.03 \cdot 10^{-10}$), midbrain (RADC= $11.7 \cdot 10^{-10}$ to $9.27 \cdot 10^{-10}$; LADC= $13.5 \cdot 10^{-10}$ to $10.9 \cdot 10^{-10}$) and pons (RADC= $9.65 \cdot 10^{-10}$ to $7.54 \cdot 10^{-10}$; LADC= $10.1 \cdot 10^{-10}$ to $7.84 \cdot 10^{-10}$). DM were achieved as follow: head control at 17 weeks of corrected age, sitting at 29, protection reactions at 34, crawling at 39, crawling-standing and gait at 57. Internal capsule values RFA ($r=0.977$, $p=0.02$) LFA($r= 0.951$, $p=0.04$) RADC($r=-0.984$, $p=0.01$) LADC($r= -0.972$, $p=0.02$) had correlation with DM. **CONCLUSION:** After NH applied in PBI it showed a relation between the good motor evolution and the increment of FA and decrement of ADC.

INTRODUCCIÓN

Se le llama recién nacido con riesgo neurológico a aquél que estuvo expuesto a factores de riesgo (pre, peri y post natales), los cuales están asociados con la aparición de Daño Cerebral Perinatal (DCP), que se refiere a la lesión cerebral debida a algún evento de este tipo y que causa alteración del desarrollo del sistema nervioso, tiene una expresión neuropatológica que provoca secuelas neurológicas. A pesar de los avances para disminuir la mortalidad neonatal, persiste la probabilidad para presentarlas, se estima que entre un 25 y 40%; como principal causa se encuentra la prematurez y el bajo peso al nacer (1,2).

Sin embargo existen múltiples factores que también están involucrados, los cuales según el periodo en el que se presentan se dividen en prenatales, perinatales y postnatales (3,4,5,6); pero sin importar en qué periodo sea, cualquier factor resulta potencialmente peligroso. Se estima que del 80-85% de los prematuros que sobreviven, del 5-15% presentará parálisis cerebral y al menos 25-50% presentará alteraciones distintas a las motoras, como las cognitivas, sensoriales, y de conducta (2,7).

El tipo de lesión en el DCP depende de la edad, ya que en los niños a término se presenta a nivel de la corteza cerebral, y en los pretérmino en la sustancia blanca profunda, debajo de la corteza. La Leucomalacia Periventricular (LPV) es la lesión más común en prematuros, y de las principales causantes de alteraciones del neurodesarrollo, como la parálisis cerebral (8). Sin embargo, mediante la intervención temprana es posible reducir las alteraciones causadas por el DCP, esto gracias a la alta neuroplasticidad que existe en los primeros meses de vida, base terapéutica de la Neurohabilitación (NH) (9).

Además, la identificación oportuna del DCP se realiza de manera multidisciplinaria, requiriendo de estudios imagenológicos, como la Resonancia Magnética (RM) convencional que permite la detección de alteraciones de la sustancia gris y blanca de manera macroestructural. A diferencia de ésta, la Imagen por Tensor de Difusión

(DTI) permite analizar la integridad de la sustancia blanca microestructuralmente (10).

El Tracto Corticoespinal (TCE), principal encargado del movimiento voluntario, madura conforme el desarrollo motor y su integridad estructural tiene relación directa con la calidad de su funcionalidad (11). El DTI permite evaluar el estado del TCE, el cual está relacionado con la función o disfunción motora (12). Así, es posible realizar un seguimiento más amplio del DCP, tanto de su evolución como de su pronóstico.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

Algunos de los procesos del desarrollo neurológico ocurren entre las 20 y 40 Semanas de Gestación (SG), haciendo de este un periodo de alto riesgo para los recién nacidos prematuros ya que no logran completar esta etapa. Por ejemplo, la capa del subplato que contiene las neuronas más importantes para la formación de la sustancia blanca y son trascendentes para el desarrollo cortical, alcanza su máximo tamaño entre las 24 y 32 SG, así como la formación axonal principalmente de la región periventricular que sucede entre las 20 y 24 SG (13).

Basados en estos dos últimos hechos tan importantes, se ha establecido que el periodo de mayor riesgo para generación de daño en la sustancia blanca se sitúa entre las 24 y 32 SG, debido a que coincide con los procesos más determinantes tanto para el desarrollo cortical como para el de la región periventricular (14,15). La patología más común en los prematuros con esta edad gestacional es la Leucomalacia Periventricular (LPV), que se describe como la necrosis de la sustancia blanca que circunda a los ventrículos laterales (16) y se debe a diversas causas (8,17,18,19).

Los pre-oligodendrocitos, cuyo desarrollo se encuentra entre las 28 y 41 SG, son precursores de los oligodendrocitos, los cuales son productores de mielina en el sistema nervioso central y su desarrollo se encuentra entre las 18 y 27 SG respectivamente (20,21). El desarrollo de los pre-oligodendrocitos es sensible a situaciones aisladas de hipoxia-isquemia o en combinación de infección o inflamación; siendo los más vulnerables los pre-oligodendrocitos del tipo O4+ y O1, precursores de oligodendrocitos y los oligodendrocitos inmaduros respectivamente (22). Como consecuencia, existe una disminución en el proceso de producción de mielinización por parte de los oligodendrocitos. Sin embargo, se ha demostrado que puede existir daño de los precursores sin pérdida de la cantidad de oligodendrocitos, dañándose sólo la calidad de la mielina. Entonces, la lesión causada puede ser por muerte celular o sólo por función celular deficiente (19).

La etiología de la LPV está asociada a diversas causas, por ejemplo la hipoxia-isquemia, que debido a la inmadurez en las arterias terminales de la sustancia blanca, se produce bajo flujo de la circulación cerebral y consecuentemente presión baja causando menos aporte de oxígeno, así como la hipocarbica que causa vasoconstricción. La infección materna intrauterina puede causar inflamación sistémica del recién nacido, lo cual genera activación de la microglía; esto se sabe por la presencia de factores de la inflamación en lesiones, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa). Además existen factores citotóxicos que producen la inducción de muerte celular por producción de radicales libres a causa del exceso de glutamato o receptores específicos que permiten el paso de estos y el consecuente daño a la sustancia blanca (14).

La presencia de LPV comprende dos tipos de lesión, la necrosis local de la sustancia blanca con pérdida de todos los elementos celulares, y la lesión difusa en la sustancia blanca con afección en la diferenciación de los pre-oligodendrocitos, formación de astrogliosis e infiltración de microglía. La necrosis focal es macroscópica y si evoluciona a quiste se le conoce como LPV quística. La difusa es microscópica y puede involucrar la formación de cicatrices gliales de manera focal o multifocal, a esto se le llama LPV no cística. Las lesiones no siempre se encuentran aisladas, ya que puede haber presencia de una difusa y local al mismo tiempo. En cuanto a incidencia, la quística es menos común, pero independientemente de que tipo sea, existe alteración en la producción y maduración de la mielina (13,23).

En el cerebro prematuro las ramas terminales de la arteria cerebral anterior y media no están totalmente maduras; su desarrollo completo sólo ocurre hasta después del nacimiento, así un bajo flujo sanguíneo podría ser causa de isquemia en dicha zona (18,24). La LPV se puede o no acompañar de hemorragias, cuando sucede, a su vez se produce un infarto de tipo hemorrágico periventricular, generalmente unilateral (24). De manera circundante al área de infarto puede existir deterioro axonal, de fibras, conexiones y oligodendrocitos (25). Así que el tipo de lesión dependerá de las ramas terminales afectadas; en la LPV quística se afecta

principalmente la zona de distribución de las arterias terminales profundas o largas, y la LPV no quística afecta zonas circundantes a las arterias terminales individuales y las zonas de arterias terminales cortas (26). La anatomopatología de las lesiones va desde atrofia de la sustancia blanca periventricular con o sin gliosis y dilatación de los ventrículos laterales, hasta la destrucción quística de la sustancia blanca (24).

Las secuelas neurológicas tienen que ver con el tipo de lesión en específico. La LPV quística está asociada a parálisis cerebral, la LPV no quística está asociada principalmente a déficit cognitivo (13). La LPV quística bilateral, es la presentación más frecuente del tipo quístico, es un predictor para la aparición de diplejía espástica. Sin embargo pueden existir otras formas de la expresión de la lesión, como la cuadriplejía espástica la cual está asociada a hemorragia intraventricular bilateral con ventriculomegalia; y la hemiplejía espástica expresada como secuela de infarto hemorrágico periventricular unilateral y la subsecuente formación de un quiste (17).

Generalmente la corteza cerebral se encuentra intacta en presencia de LPV, pero en algunos casos las lesiones se llegan a presentar a nivel del lóbulo frontal, comprometiendo de manera directa a las neuronas piramidales, las cuales forman parte de la corteza en un 75-80% y cuya presencia en la capa V se ha notado desde las 27 SG (15). La alteración se puede notar en la disminución en la densidad de neuronas piramidales de la capa V en áreas motoras o premotoras en presencia de LPV comparativamente a la ausencia LPV (15). Por ejemplo, la presencia de hemiplejía espástica se expresa principalmente por mielinización deficiente a nivel del brazo posterior de la cápsula interna (25)

El Tracto Corticoespinal (TCE) surge de las células piramidales situadas en la capa V de la corteza cerebral y función es la producción del movimiento voluntario, aislado y especializado; sin embargo no es el único que participa en la motricidad, pero si el más importante, ya que las demás vías motoras le son complementarias. La evaluación de su función puede fungir como indicador de la integridad del SNC (27).

Si existe compromiso en áreas generadoras de la motricidad donde se encuentra el origen de neuronas piramidales, podrá inferirse habrá deficiencias motoras, lo cual causará limitación o incapacidad para la producción y regulación del movimiento. Conociendo las consecuencias que puede provocar el DCP (13,17) el panorama pudiera parecer desalentador, pero un diagnóstico e intervención realizados tempranamente quizá podrían mejorar el pronóstico de los pacientes que la presentan, ayudándoles a mejorar su calidad de vida y la de sus familias.

La intervención debería ser multidisciplinaria e incluir la participación del fisioterapeuta, el cual puede contribuir con la estimulación motora temprana a fin de lograr un neurodesarrollo lo más cercano a lo normal. Tomando como parámetro la consolidación de los Hitos Motores Gruesos, los cuales son conductas motoras con una secuencia predecible y que están asociadas al desarrollo del control postural, los cuales son: el control cefálico, sedestación, gateo, bipedestación así como la marcha, y la dirección de su desarrollo se presenta de manera proximal a distal (28).

Así, la terapéutica en fisioterapia neurológica consiste estimular las vías de información para su remodelación y lograr en el paciente una adecuada ejecución de los patrones motores normales (29). Sin embargo, se sabe poco de la intervención fisioterapéutica para la atención temprana en el DCP, ya que debido a un diagnóstico tardío generalmente se interviene a largo plazo, cuando las secuelas neurológicas ya son muy evidentes.

La Neurohabilitación (NH) es un método diagnóstico y terapéutico de intervención temprana para recién nacidos y lactantes con riesgo neurológico. A diferencia de la rehabilitación neurológica, que consiste en la readquisición de funciones posterior a una lesión. El concepto de la NH se refiere a la adquisición de patrones de movimiento normales mediante la estimulación de los patrones sensoriomotores del desarrollo, los cuales son una serie de movimientos complejos, de origen congénito, no reflejo, propios del ser humano que mediante la repetición intensiva se puede evitar así que se expresen las secuelas de una lesión neurológica (9).

Estos se clasifican en patrones de verticalización y de locomoción, que conjugados favorecen la consolidación de los HMG. Esto se puede lograr por medio de la asignación de un programa personalizado de acuerdo a la etapa de desarrollo en que se encuentre, por la estimulación multisensorial, el trabajo multidisciplinario y la repetición intensa del programa. Este método puede llegar a corregir alteraciones del movimiento si se interviene durante los primeros 4 a 8 meses de vida (9).

Al activar los patrones sensoriomotores mediante la participación activa del lactante se logra estimular de manera específica vías sensitivas (vestibulares y propioceptivas) y motoras (corticoespinal y tectoespinal), a centros subcorticales (ganglios de la base, tálamo y sustancia negra) y corticales (parietal posterior, somatosensitiva, premotora y motora), así como a los sentidos especiales (visual y auditiva) (30). Todo esto en conjunto, permite paulatinamente la correcta adquisición de los patrones motores normales del neurodesarrollo, ya que las posturas y movimientos correctos previos a los HMG se almacenan en estructuras subcorticales, después se integra a nivel cortical, permitiendo así una correcta ejecución del movimiento (30).

La NH se fundamenta en el concepto de neuroplasticidad, que es la capacidad del sistema nervioso para adaptarse funcional o estructuralmente en sus circuitos neuronales. Sin embargo puede ocurrir de diferentes maneras, tales como a nivel genético, bioquímico, intracelular, intercelular, vascular o glial, y dependerá de la edad y la intensidad de estimulación hacia dicho sistema (4,28). Así, el ambiente externo puede favorecer la plasticidad adaptativa por medio de estímulos positivos, aunque también es probable la plasticidad negativa debido a factores tóxicos (31).

Los principales procesos del desarrollo en el cerebro humano suceden después del cierre del tubo neural, e incluyen la proliferación neuronal y glial, y la migración neuronal. Éstos se inician y finalizan mayoritariamente durante la gestación (31). Para completar el desarrollo neuronal se requieren otros procesos presentes en el periodo prenatal tardío y postnatal: crecimiento y remodelado de las prolongaciones de las neuronas (neuritas), formación de contacto neuronal (sinaptogénesis) y la eliminación de contactos aberrantes (poda sináptica), así como la mielinización de

los axones (31). Así, el periodo perinatal y posnatal temprano resultan trascendentales para el desarrollo cerebral, ya que 36% de su tamaño crece de las 2-4 semanas de edad y el resto termina de crecer hasta los 2 años de edad (31).

Se le llama periodo crítico a la etapa del periodo postnatal a los primeros meses de vida, ya que son determinantes por ser un periodo temporal de máxima plasticidad y permite una consolidación cerebral adecuada. Por ello resulta un momento ideal para la intervención, ya que el aprendizaje durante este periodo permite crear cambios estructurales a largo plazo (32) mediante el aprendizaje motor, el cual estimula las vías de información puede modificar su efectividad, estructura y por tanto su función (28).

Como parte de la identificación temprana del DCP, se cuenta con estudios de imagen que permiten la evaluación macroscópica del sistema nervioso, como la Resonancia Magnética (RM) convencional. Sin embargo hoy en día contamos con nuevos métodos que pueden ser de gran utilidad clínica y de mayor valor en la investigación, como la Imagen por Tensor de Difusión (Difussion Tensor Imaging, DTI) la cual es una herramienta de la resonancia magnética que permite identificar y estudiar la estructura de la sustancia blanca del cerebro in vivo (33).

Así, mientras la RM representa mapas de los protones de agua de manera general, por medio de DTI se puede describir el movimiento del agua a lo largo de un tracto determinado por medio de la selección de voxeles específicos de la RM (34,35). De esta manera proporciona datos cuantitativos sobre la difusión del agua en los axones, esto nos permite saber la integridad de la sustancia blanca por medio del “tensor” que es un modelo matemático que permite realizar el cálculo de dichos datos. Esto se realiza automáticamente, a partir de la RM utilizando diversos software de acuerdo al tipo de investigación que se vaya a realizar. Para determinar dichos valores se seleccionan las Regiones de Interés (Region Of Intererest, ROI) las cuales ubican lugares específicos por donde atraviesa el tracto a estudiar (35).

Los parámetros más utilizados para el estudio de la sustancia blanca son la Anisotropía Fraccional (Anisotropy Fractional, FA) que significa el grado de difusión del agua en la sustancia blanca, y sus valores van de 0 (isotrópica) a 1 (anisotrópica), entonces el FA es un indicador de qué manera se está difundiendo el agua en un tejido específico. La difusión en la sustancia blanca es anisotrópica, en el LCR y cuerpos celulares es isotrópica (36,37). Los valores de FA son adimensionales y no hay un rango de referencia, sólo se sabe que valores bajos de FA indican menos densidad axonal y por lo tanto menor restricción a la difusión. Mientras que los valores altos indican mayor densidad axonal y mayor restricción a la difusión (33).

El Coeficiente Aparente de Difusión (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) que es la media de la difusión del agua en un tejido específico sin importar la dirección. Se mide en mm^2/s ($\text{E}10^{-3}$), es proporcional al área de desplazamiento y tampoco hay un rango de referencia, pero se sabe que la restricción a la difusión indica una disminución de ADC, debido al aumento de densidad axonal y un aumento indicaría entonces destrucción celular ya que aumentaría la difusión del agua (38). Se sabe que los valores de ADC en el cerebro adulto para la sustancia gris son de 0.8-1.2 $\text{E}10^{-3}$ mm^2/s , en la sustancia blanca de 0.3-1.2 $\text{E}10^{-3}$ mm^2/s , y en el líquido cefalorraquídeo de 2-3 E^{-3} mm^2/s (39).

Sin embargo aún no se han determinado valores para el cerebro en desarrollo, pero sabemos que un aumento de anisotropía y disminución de la difusión se asocia al aumento del número de axones, de sus diámetros y al aumento de mielinización, lo cual es indicativo de una sustancia blanca sana (33). Entonces, de acuerdo a la maduración de la sustancia blanca, disminuye el contenido del agua e incrementa la cohesividad axonal. Esto se traduce en un aumento de FA y la disminución de ADC (37).

ANTECEDENTES

En los últimos años se comenzó a investigar sobre el desarrollo del cerebro de manera temprana a fin de reconocer e identificar alteraciones relacionadas con el mismo y las repercusiones que pudiera tener. Por ejemplo, la prematurez ha sido asociada la disminución del volumen cerebral en niños prematuros en comparación con los de término, así como de inmadurez de la sustancia blanca, resultados obtenidos mediante RM (40,41).

Sin embargo, existe poca información sobre el daño en la sustancia blanca a nivel microestructural, de su compromiso con el desarrollo motor y la funcionalidad (42). Se estableció (43) que el diagnóstico temprano de daño en la sustancia blanca y su análisis microestructural permite la predicción de alteraciones motoras en niños prematuros. Se realizó el seguimiento de recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer (<1800g) durante sus primeros dos años de vida, llevando a cabo el análisis con DTI al inicio y al final de esta etapa. Se observó la aparición de parálisis cerebral y alteraciones motoras leves en algunos participantes. De manera específica, se encontró la disminución de los valores de FA en regiones como el brazo posterior de la cápsula interna en aquellos niños con secuelas neurológicas en comparación con aquellos que no mostraron alteraciones motoras; por tanto este estudio sugiere que por medio de DTI podría lograrse un diagnóstico e intervención temprana al analizar de manera microestructural su desarrollo.

Anteriormente se ha identificado del aumento de FA y disminución de ADC en el TCE en recién nacidos a término conforme aumenta la edad de éstos, dichos resultados se han asociado a la existencia de mayor maduración axonal y mielinización de la sustancia blanca, indicador de un desarrollo cerebral normal (44) (45).

Así mismo, el desarrollo microestructural de la sustancia blanca ha sido estudiado por medio de DTI en recién nacidos prematuros mayor o igual a 32 semanas de gestación, mostrando mayores valores de FA y menores de ADC en los aquellos que eran menos prematuros, en regiones posteriores, donde podemos encontrar el

brazo posterior de la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo (42).

Además, en las mismas regiones se ha observado el aumento de FA y una disminución de ADC conforme avanza el desarrollo de niños prematuros de entre las 27 y 42 semanas (46). Así, tanto los niños prematuros como a término, presentan similitudes en cuanto a los valores de FA y ADC durante el primer año de vida; siendo éstos indicadores de la disminución de agua y aumento de sustancia blanca conforme avanza el desarrollo (47,48).

Lo que indica, que el aumento de FA podría señalar el crecimiento de diámetro, densidad, coherencia axonal o mielinización; podría indicar lo contrario si existiese daño a la sustancia blanca (49). Esto sucede debido a que conforme avanza la edad gestacional, el agua disminuye en la sustancia blanca y esto genera un aumento en los valores de FA. Entonces, la disminución del paso de agua en la sustancia blanca es indicador del aumento de la maduración en dicho tejido. Así, el parámetro más usado de DTI para detectar condiciones patológicas es el FA, pero también se utiliza el ADC (36,50), cuya disminución de se atribuye a la disminución del contenido de agua, a la proliferación celular y al desarrollo intercelular (51).

Se ha descrito que FA aumenta y ADC disminuye en el TCE conforme madura la sustancia blanca de recién nacidos sanos, pero que FA disminuye y ADC aumenta ante la presencia de DCP en recién nacidos (52). Además como ya se mencionó, los cambios microestructurales en la sustancia blanca, evidenciados por la disminución de FA y el aumento de ADC, pueden ser indicador de alteraciones del desarrollo neurológico normal (43,52).

Se han evaluado recién nacidos con enfermedad de Krabbe, una enfermedad genética desmielinizante, esto previo a un trasplante de células madre para su tratamiento; mostrando en comparación a casos controles, valores de FA menores y de ADC mayores en el TCE, además de presentar una función motora deficiente en comparación de los controles (50); tales hallazgos para FA y ADC en el TCE de

dichos pacientes ya se había reportado antes pero no se había tomado en cuenta la función motora (53).

Cuando este se encuentra dañado los valores de FA disminuyen y los valores de ADC aumentan. Tales han sido utilizados para evaluar la función motora de los pacientes con DCP que expresaban parálisis cerebral, ya que el TCE está relacionado con la función o disfunción motora. Por tanto, la DTI es una técnica que permite evaluar el estado del TCE y la validez de los parámetros que provee ha sido establecida antes (12).

Recientemente se ha reportado (54) que los recién nacidos más cercanos a término, es decir los que hubieran nacido igual o mayor a 37 semanas de gestación, presentan valores mayores de FA en regiones como el cuerpo calloso, la corona radiada anterior, brazo anterior de la cápsula interna y cápsula externa; tales resultados se asocian a una mayor madurez cerebral en los que estuvieron más cerca de nacer a término y por tanto FA tiende a aumentar conforme avanza el desarrollo.

Es posible analizar el TCE de manera temprana, ya que sus indicios han sido identificados desde las 13 semanas de vida, la cápsula interna a las 15 semanas y los pedúnculos cerebrales entre las 19 y 20 semanas; su estudio temprano y seguimiento evolutivo puede ser de gran utilidad clínica y de investigación. En estudios previos se ha utilizado como referencia un valor de FA mayor o igual a 0.15 para las ROI mencionadas, tanto en prematuros como para recién nacidos a término (42).

Las ROI que se utilizan frecuentemente para calcular los valores de FA y ADC son el brazo posterior de la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo. La razón porque éstas se eligen es porque el brazo posterior de la cápsula interna es muy vulnerable a situaciones de hipoxia y los pedúnculos cerebrales juegan un papel esencial en la comunicación neuronal. Además existe mayor desarrollo microestructural debido a que el proceso de mielinización es más marcado en dichas zonas (42). Se ha observado que en los prematuros, los valores

de FA están disminuidos en dichas estructuras en comparación con niños a término, tales valores están asociados a la presencia de daño en la sustancia blanca, como la LPV (55).

Las lesiones corticales y de la sustancia blanca destruyen las células que originan el TCE y la manifestación del daño no sólo es unilateral, sino bilateral, ello se debe al desarrollo mal adaptativo de las conexiones intactas y provoca alteraciones motoras como las que se presentan en la parálisis cerebral. Pero gracias a la competencia sináptica, la cual depende de la actividad, se puede promover la restauración del TCE por medio de su estimulación y contribuir a la recuperación de la función motora para favorecer un desarrollo motor apropiado (56).

Se han encontrado valores bajos de FA en el TCE afectado en comparación del contralateral, y esto tiene asociación con la función motora, ya que los valores que se encuentran más simétricos en ambos lados, representa mejor ejecución motora (57). No así para los niños con parálisis cerebral, ya que en comparación a los niños sanos, los patológicos presentan disminución del FA e incremento del ADC en vías motoras como el TCE; los mismos hallazgos se han encontrado en el TCE afectado por de LPV (58). Además de que los niños con parálisis cerebral muestran una gran disminución de FA y aumento de ADC en el TCE, mostrando además disminución de la función motora gruesa (59).

Por otra parte la tractografía, una técnica íntimamente basada en DTI, proporciona la visualización de la anatomía y la integridad de la sustancia blanca. Esta técnica ha permitido el estudio del desarrollo de la sustancia blanca y alteraciones relacionadas con la misma (60). Por ejemplo, se ha mostrado la existencia alteraciones estructurales que pueden desencadenar en problemas en el desarrollo neurológico, para ello se realizó un estudio comparativo entre niños a término y prematuros, donde se analizó la morfología de diversos tractos, entre ellos el TCE y como resultado se encontró que los prematuros mostraban disminución de las fibras, volumen, una estructura anormal, retraso de mielinización y lesiones en comparación de los lactantes a término (61).

También, por medio de DTI se ha analizado el TCE y el cuerpo calloso de manera comparativa en niños prematuros con y sin daño de la sustancia blanca, durante la vida neonatal y la adolescencia, encontrando alteraciones estructurales y motoras en la adolescencia de aquellos que tenían daño en la sustancia blanca al momento de nacer, lo cual significa que estos efectos persisten durante el desarrollo provocando déficit motor (62).

Contrario a lo que se pudiera pensar aunque el daño estructural al TCE sea unilateral, se ha encontrado también alteración contralateral, esto comparativamente en niños con hemiparesia y niños sanos, lo cual sugiere que existe un daño bilateral afectando ambos hemisferios y por ende generando mayor alteración motora (63).

Sin embargo, la reorganización del TCE recién lesionado puede disminuir el déficit motor ya que se ha demostrado que existen cambios plásticos, al aumentar el volumen del tracto ipsilateral. Esto se debe a mecanismos compensatorios que logran la reorganización de las fibras de manera natural (64), imaginando ahora cuáles serían los resultados de estimulación externa para lograr mayor plasticidad.

En la búsqueda de evidencia sobre DTI y el TCE se encontró poco (12,42,44,45,46,50,52,53,54,55); el enfoque es meramente médico y nulo respecto a la rehabilitación neurológica. Debido a eso, es necesario poder evidenciar la influencia de la fisioterapia en el proceso de evolución de un paciente. Y no sólo de la rehabilitación, sino de la neurorehabilitación, ya que nos proveería resultados más objetivos sobre el estudio de la sustancia blanca antes y después de nuestra intervención. Así podríamos explorar nuestros alcances y limitaciones en la neuroplasticidad.

CAPÍTULO 2

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los valores de FA y ADC obtenidos en el TCE de un paciente con DCP se logran comportar como en la sustancia blanca sana después de la NH, y saber si éstos están relacionados con el desarrollo motor.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Obtener las edades de consolidación de HMG y los valores de FA y ADC en el TCE en un paciente con DCP tratado con NH.
- b) Describir el comportamiento de los valores de FA y ADC, aún con la presencia de DCP tratado con NH.
- c) Describir la correlación entre la edad de consolidación de los HMG y los valores de FA y ADC en un paciente con DCP tratado con NH.

CAPÍTULO 3

REPORTE DEL CASO

La **situación clínica inicial** del paciente fue la siguiente: paciente masculino con peso y talla adecuada para la edad (2.620kg y 45 cm), nacido el 30 de Mayo del 2014 a las 32 semanas de gestación, con fecha de Edad Corregida (EC, que describe la edad de niños que nacieron prematuros y se calcula a partir de las semanas faltantes para su edad a término, restándolas de 39 semanas) el 18 de Julio del 2014, cursó con múltiples factores de riesgo para desarrollar DCP, entre los prenatales se encontraron madre de 40 años de edad, diabetes tipo II, infecciones urinarias y cervicovaginitis, gesta número dos, oligohidramnios; perinatales: prematurez, ruptura prematura de membranas, sometido a reanimación neonatal habitual; y neonatales: administración de oxígeno, miocardiopatía hipertrófica asimétrica (tratada), cirugía de Nissen (indicada en casos de reflujo gastroesofágico severo), gastrostomía neonatal (por alteración mecánica de la deglución), hipertensión pulmonar grave, sepsis, crisis convulsivas neonatales (tratadas), rotura prematura de membranas por 16 horas, ictericia multifactorial, 4 semanas de estancia hospitalaria.

Por parte del **neuroradiólogo**, se estableció la presencia de *hemorragia parenquimatosa frontal izquierda (Fig. 1-RM1)*, *leucomalacia periventricular focal (Fig. 1-RM3)*, *ventriculomegalia (Fig.2)* y *espacio subaracnoideo aumentado (Fig. 1-RM1)*. El **neuropediatra** indicó que el paciente contaba *con múltiples factores de riesgo para daño neurológico*. Como hallazgo **fisioterapéutico** inicial se indicó la presencia de *hipotonía axial e hipotonía de miembros pélvicos*.

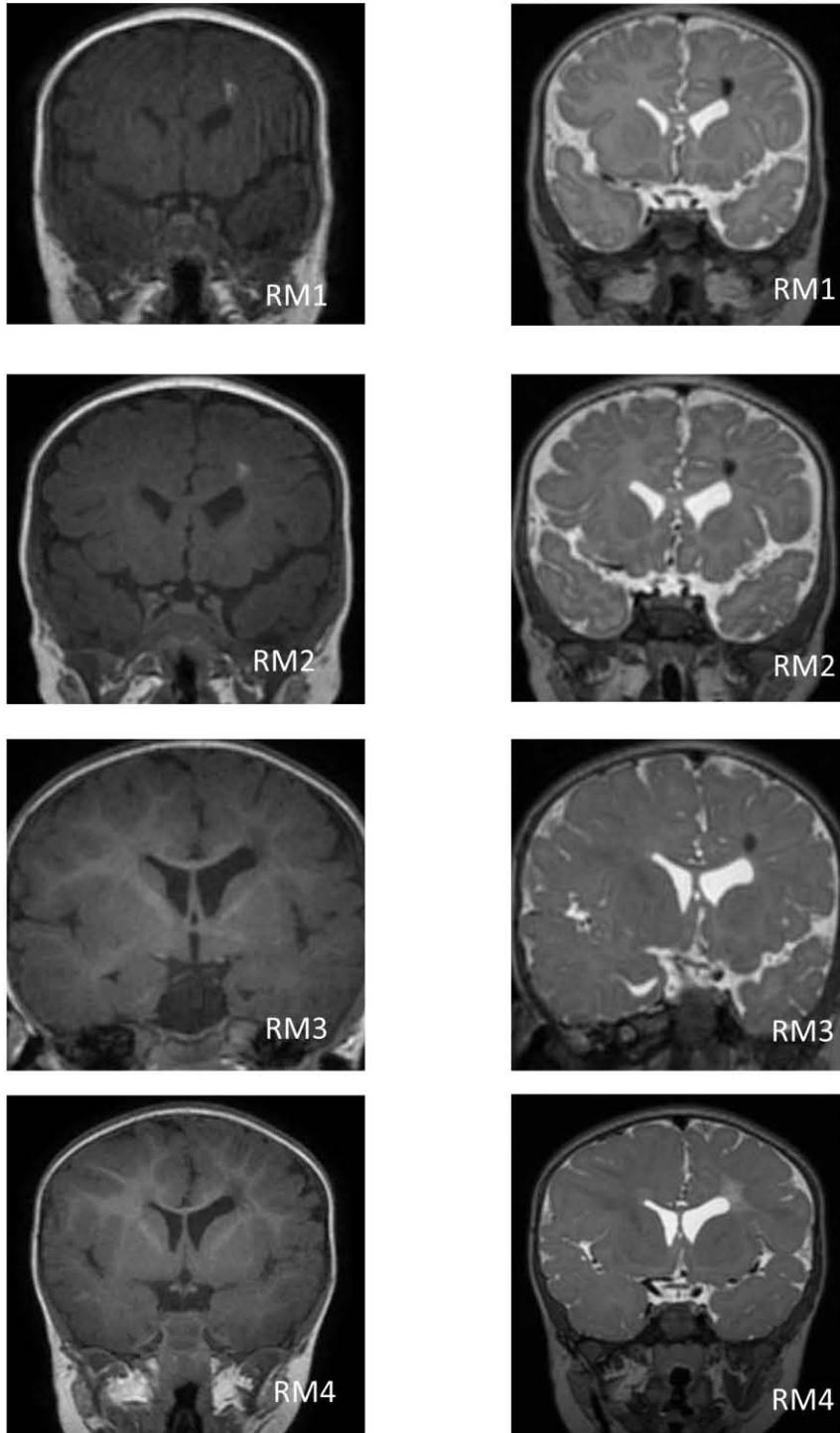


Figura 1. Presentación de las RM en T1 (izquierda) y T2 (derecha) a través de la evolución del paciente; la RM1 se obtuvo a los 1.5 meses de EC, RM2 a los 4, RM3 a los 9 y la RM4 a los 12.

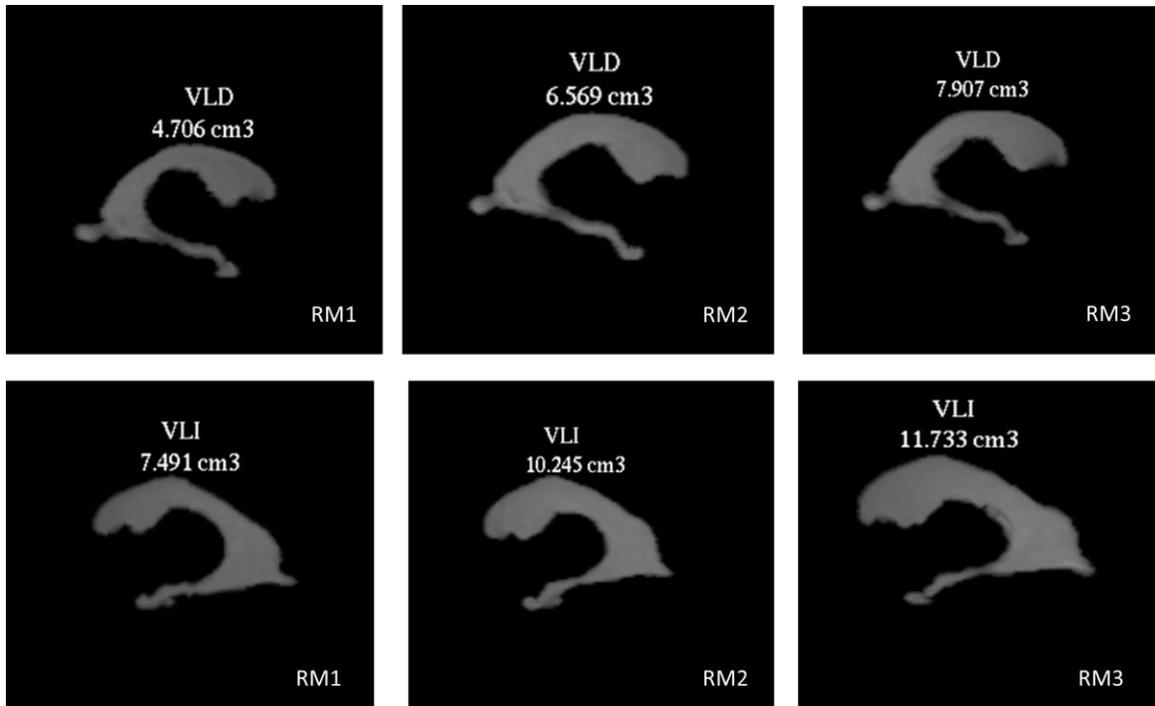


Figura 2. Ventrículos laterales aumentados derecho (VLD) e izquierdo (VLI) observados en RM1, RM2 y RM3.

La **intervención con neurohabilitación** comenzó a las 2 semanas de EC, con frecuencia de 3 veces al día, y dosificando repeticiones de 4 a 6 dependiendo del tipo de maniobra utilizada, durante 13 meses continuos; el tratamiento se adaptó de acuerdo al desarrollo motor basado en la EC y con precaución de las complicaciones neonatales. Se realizaron 13 evaluaciones mensuales hasta las 57 semanas de edad corregida.

La **evaluación del desarrollo motor** se basó en lo siguiente: La exploración física se realizó en base al Formato de Evaluación de Desarrollo Psicomotriz (FEDP) utilizado en la Unidad de Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, el cual valora los siguientes aspectos: tono muscular, motricidad gruesa y fina, signos de alarma, lenguaje, cognición y social.

Para este estudio sólo se tomó en cuenta la valoración de motricidad gruesa y de manera complementaria pero no incluyente, la del tono muscular (Ver *Tabla 2 en Resultados*). Éste se valora por medio de las maniobras Katona (neurohabilitación)

durante los primeros meses de vida, posteriormente se realiza mediante la medición del tono pasivo y la observación de respuesta motora. El análisis del desarrollo motor se realiza de manera observacional-conductual desde los 2 a los 36 meses de vida y se califica del 0 al 4, se asigna un 0 cuando el bebé no logra realizar una conducta, 1 cuando lo intenta pero no lo logra, 2 cuando está en proceso de desarrollo, 3 cuando lo realiza inhábilmente y 4 cuando lo realiza completamente.

EVALUACIÓN DEL TONO MUSCULAR

Evaluación (mes)	Hallazgos mediante maniobras Katona
1	Hipotonía axial y en miembros pélvicos.
2	Hipotonía axial y en miembros pélvicos.
3	Comienza normalización tono axial, se encuentra hipotonía en miembro torácico izquierdo e hipertonia en miembros pélvicos. Patrón de marcha y arrastre ausentes.
4	Normalización del tono axial en proceso, persiste hipotonía en miembro torácico izquierdo e hipertonia en miembros pélvicos, hipertonia en hemicuerpo derecho.
5	Normalización del tono axial en proceso, persiste hipotonía en miembro torácico izquierdo e hipertonia en miembros pélvicos, hipertonia en hemicuerpo derecho.
6	Se logra normalización del tono axial, persiste hipotonía en miembro torácico izquierdo e hipertonia en miembros pélvicos, hipertonia en hemicuerpo derecho.
7	Tono axial normal, comienza la normalización del tono en miembros.
8-13	Normalización del tono axial y en miembros.

Tabla 2. Hallazgos en el tono muscular mediante la intervención con NH.

Para la **evaluación por DTI** se obtuvieron resonancias magnéticas al inicio de la intervención y durante su proceso evolutivo, realizándolas de manera periódica a la edad corregida de 1.5, 4, 9 y 12 meses. Se realizó el análisis por medio de DTI utilizando el Software Functool para poder calcular los valores de FA y ADC del TCE; las ROI se seleccionaron de acuerdo a puntos clave de la trayectoria del tracto y de acuerdo a los hallados en la revisión de la literatura; se eligió el brazo posterior de la cápsula interna, los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo y la base del puente.

Para el **análisis del desarrollo motor y de los valores de DTI** se utilizó el Test de Pearson y se correlacionaron las edades de consolidación de los HMG en semanas de edad corregida con los valores evolutivos de FA y ADC.

IMPLICACIONES ÉTICAS

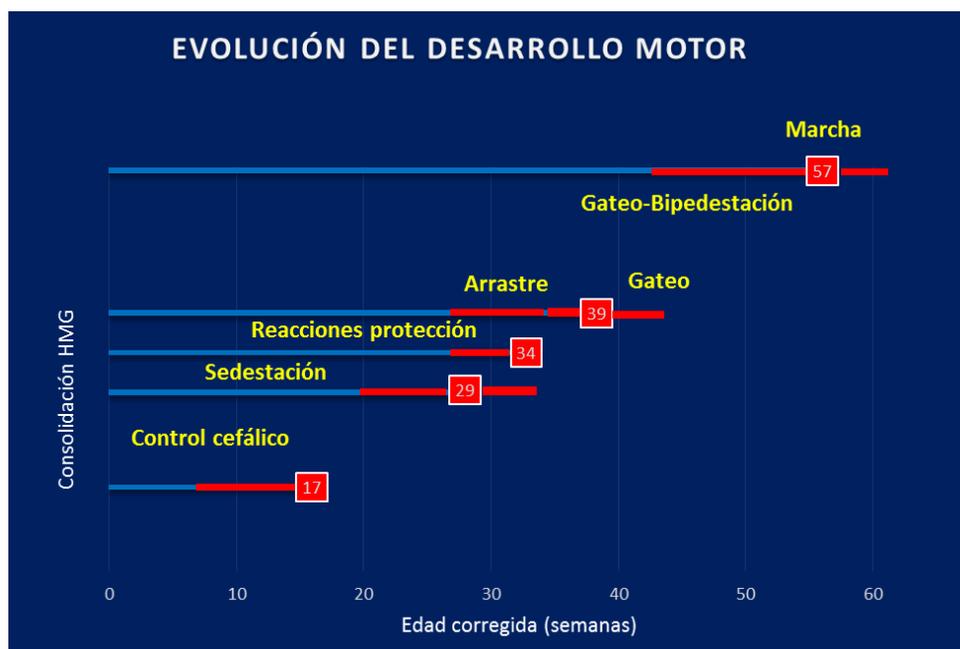
La Unidad de Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, otorga a los padres o responsables de los pacientes una carta de consentimiento informado (*Anexo 1*) para poder participar en el protocolo de investigación; el cual se apega a los principios bioéticos establecidos para la investigación médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki, respetando cada punto y prestando especial atención a aquellos relacionados con la investigación y atención médica simultánea.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

Análisis del desarrollo motor

Se realizó la evaluación de la consolidación de los HMG tomando en cuenta la edad corregida, observándose que posterior a la intervención con NH, el control cefálico se obtuvo a las 17 semanas (4 meses), la sedestación a las 29 semanas (7 meses), reacciones de protección a las 34 semanas (8 meses), y el arrastre y gateo a las 39 semanas (9 meses); dichas edades se encuentra en un rango de adquisición adecuado de acuerdo al FEDP de la Unidad de Neurodesarrollo del INB (Gráfica 1).



Gráfica 1. Consolidación de HMG en el paciente. La línea roja muestra el rango adecuado de edad para la consolidación de HMG de acuerdo al FEDP; se remarcan las edades en las que el paciente los adquirió (cuadros).

Los movimientos posturales autónomos (transición de gateo-bipedestación) los consolidó a las 57 semanas (13 meses) y el patrón marcha independiente se consolidó a la misma edad que éstos.

Análisis del TCE por medio de DTI

Se obtuvieron los valores de FA y ADC de acuerdo a cada ROI: brazo posterior de la cápsula interna (Fig. 3), pedúnculos cerebrales del mesencéfalo (Fig. 4) y base del puente (Fig. 5), de cada tracto, tanto derecho como izquierdo, así como la edad corregida en meses que presentaba el paciente en cada RM que se realizó (1.5, 4, 9 y 12 meses); se puede observar que los valores de FA aumentaron y los de ADC disminuyeron conforme aumentó la edad (*Tabla 1*).

VALORES DE FA Y ADC EN EL TCE						
	Cápsula interna		Mesencéfalo		Puente	
RM	FAD	FAI	FAD	FAI	FAD	FAI
1.5	0.438	0.409	0.365	0.373	0.242	0.216
4	0.475	0.437	0.359	0.344	0.301	0.260
9	0.507	0.456	0.390	0.481	0.443	0.395
12	0.509	0.451	0.451	0.407	0.432	0.440
	Cápsula interna		Mesencéfalo		Puente	
RM	ADCD	ADCI	ADCD	ADCI	ADCD	ADCI
1.5	9.30E-10	9.31E-10	11.7E-10	13.5E-10	9.65E-10	10.1E-10
4	8.45E-10	8.39E-10	11.7E-10	15.0E-10	8.63E-10	9.14E-10
9	7.84E-10	8.04E-10	11.0E-10	12.5E-10	6.26E-10	8.30E-10
12	7.76E-10	8.03E-10	9.27E-10	10.9E-10	7.54E-10	7.84E-10

Tabla 1. Resultados del análisis con DTI en el TCE derecho e izquierdo del paciente, de acuerdo a las ROI seleccionadas y a la edad al momento de la RM.

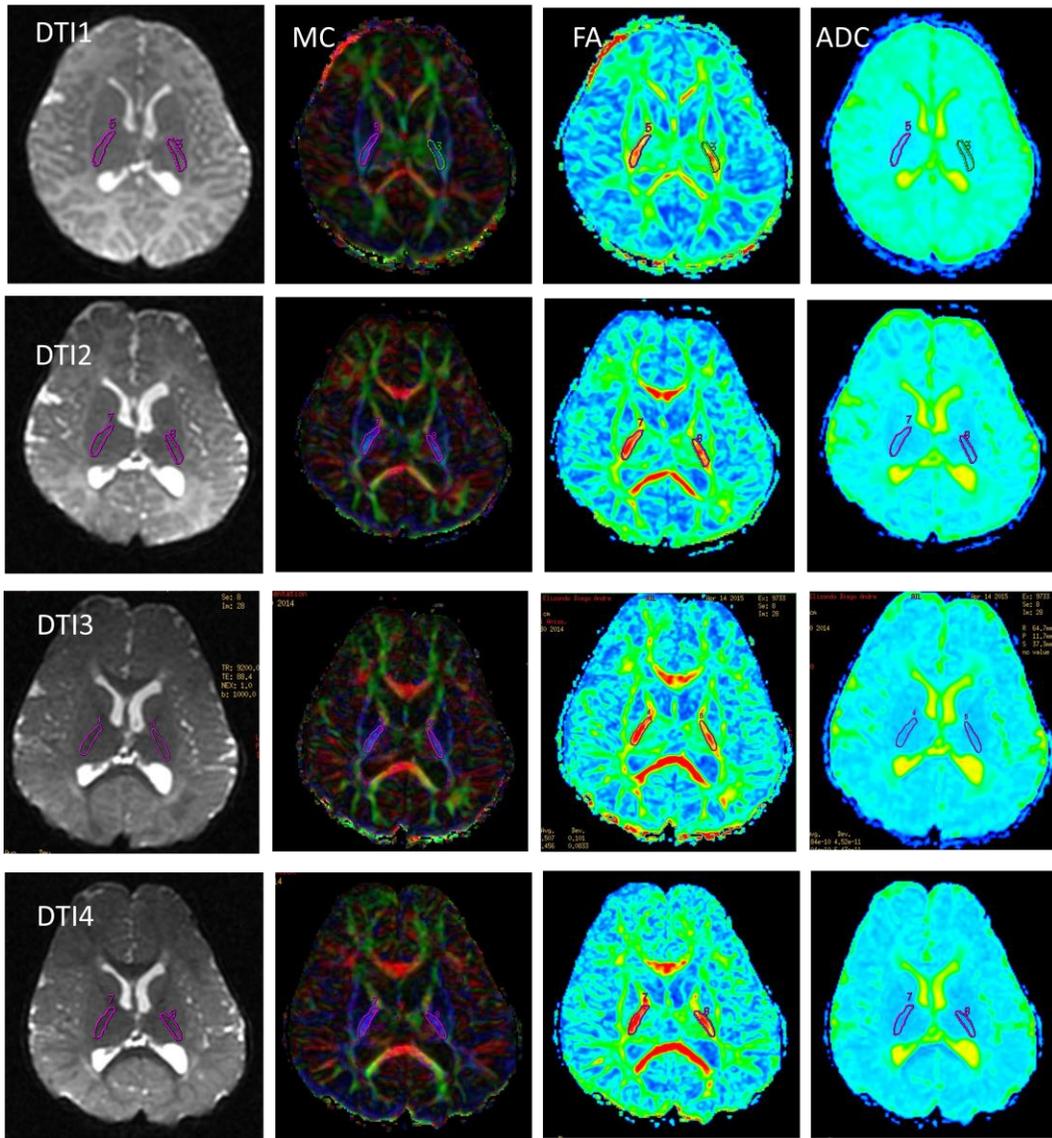


Figura 3. Obtención de FA y ADC en el brazo posterior de la cápsula interna. En la primera fila se muestra la obtención de DTI a partir de cada RM, en la segunda fila selección de los ROI y los mapas de FA y ADC (lo mismo para las Figuras 4 y 5).

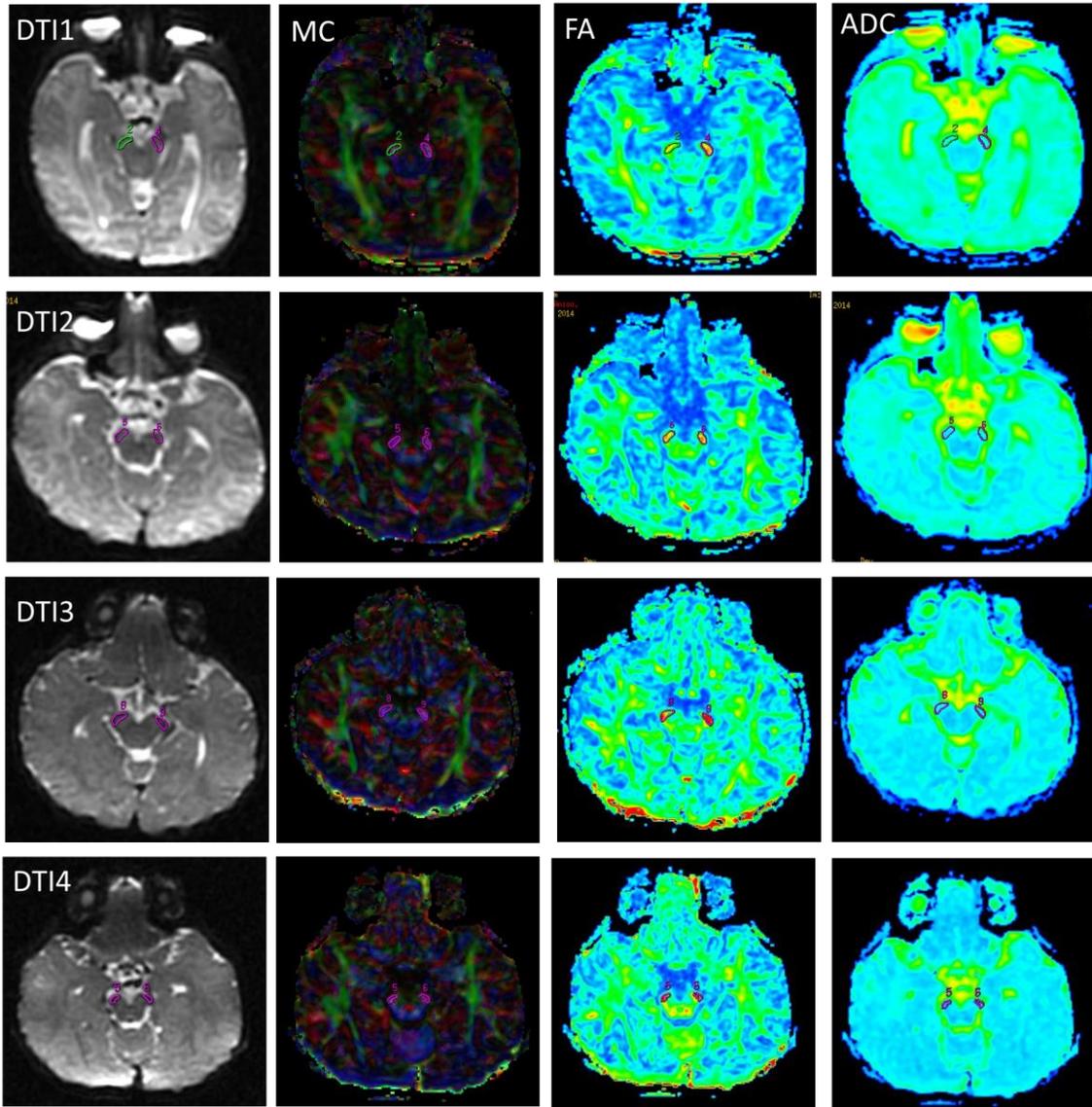


Figura 4. Obtención de FA y ADC en los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo.

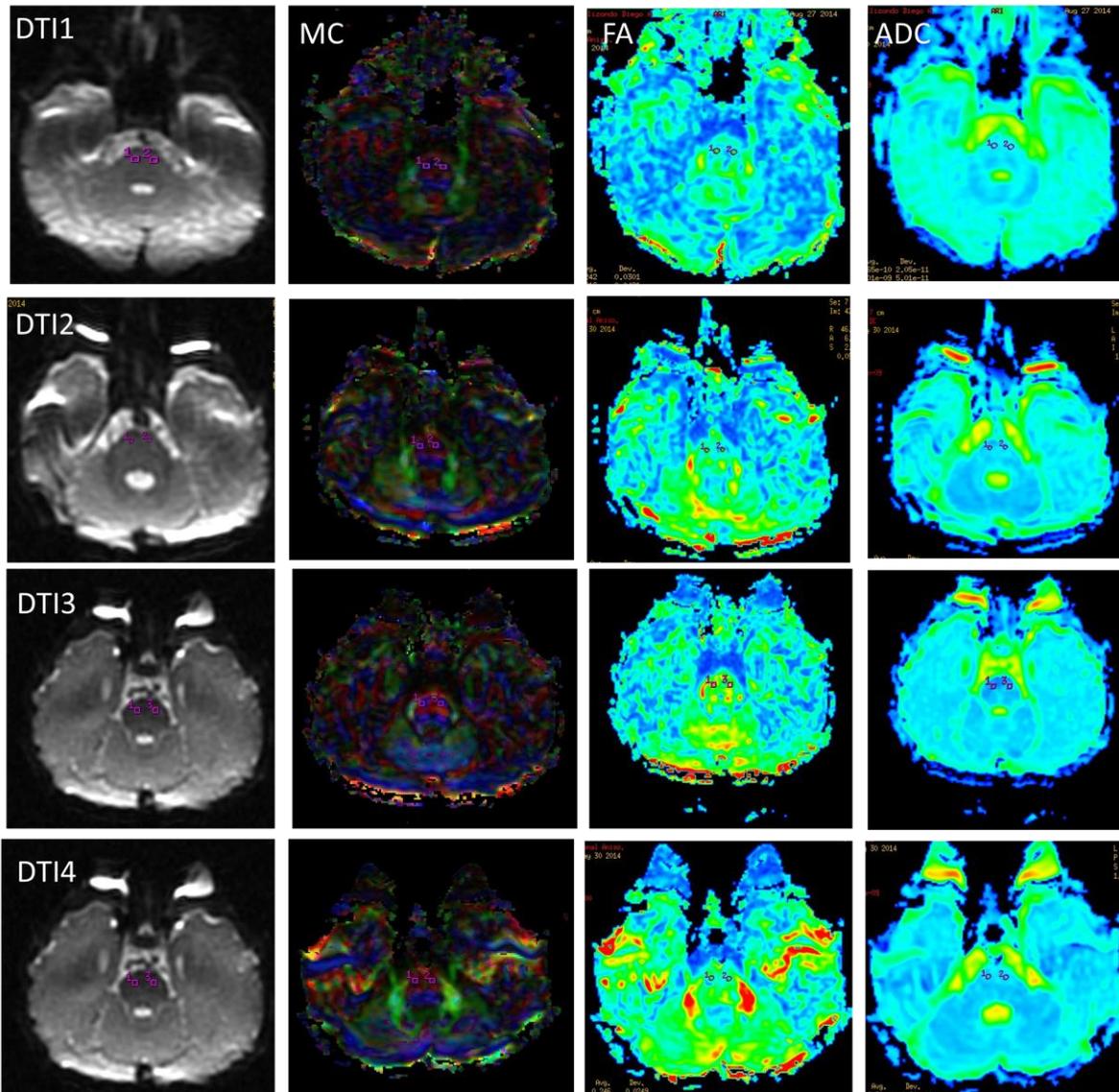
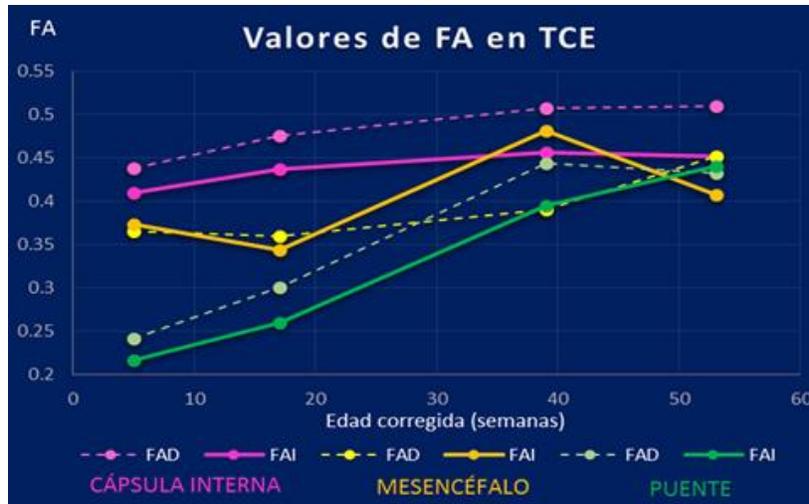


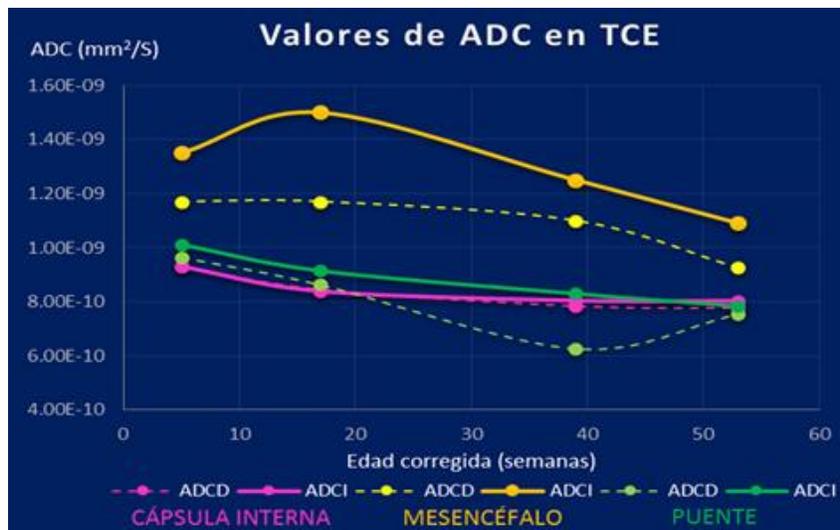
Figura 5. Obtención de FA y ADC en la base del puente.

Para las ROI analizadas, los valores de FA se comportaron en ascenso según aumentaba la edad (*Gráfica 1*); en el brazo posterior de la cápsula interna en el TCE derecho (FAD) aumentó de 0.438, 0.475, 0.507 hasta 0.509; en el izquierdo (FAI) 0.409, 0.437, 0.456 hasta 0.451. A nivel de los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo el FA aumentó 0.365, 0.359, 0.39, 0.451 en el TCE derecho (FAD) y para el izquierdo (FAI) 0.373, 0.344, 0.481, 0.407. En la base del puente los valores de FA aumentaron de 0.242, 0.301, 0.443, 0.432 para el TCE derecho (FAD) y de 0.216, 0.26, 0.395 hasta 0.44 para el izquierdo (FAI).



Gráfica 1. Comportamiento de los valores de FA en el TCE.

El ADC (mm^2/s) se comportó en descenso conforme aumentaba la edad (Gráfica 2), en el brazo posterior cápsula interna disminuyó de $9.30 \cdot 10^{-10}$, $8.45 \cdot 10^{-10}$, $7.84 \cdot 10^{-10}$ hasta $7.76 \cdot 10^{-10}$ para el TCE derecho (ADCD) y de $9.31 \cdot 10^{-10}$, $8.39 \cdot 10^{-10}$, $8.04 \cdot 10^{-10}$ hasta $8.03 \cdot 10^{-10}$ para el izquierdo (ADCI); en los pedúnculos cerebrales *mesencéfalo* de $11.7 \cdot 10^{-10}$, $11.7 \cdot 10^{-10}$, $11.0 \cdot 10^{-10}$ hasta $9.27 \cdot 10^{-10}$ para el derecho (ADCD), y para el izquierdo (ADCI) de $13.5 \cdot 10^{-10}$, $15.0 \cdot 10^{-10}$, $12.5 \cdot 10^{-10}$ hasta $10.9 \cdot 10^{-10}$; en la base del puente aumentó de $9.65 \cdot 10^{-10}$, $8.63 \cdot 10^{-10}$, $6.26 \cdot 10^{-10}$ hasta $7.54 \cdot 10^{-10}$ en el tracto derecho (ADCD) y en el izquierdo (ADCI) $10.1 \cdot 10^{-10}$, $9.14 \cdot 10^{-10}$, $8.30 \cdot 10^{-10}$ hasta $7.84 \cdot 10^{-10}$.



Gráfica 2. Comportamiento de los valores de ADC en el TCE.

Se encontró que sólo los valores de FA del brazo posterior de la cápsula interna tuvieron correlación en el TCE derecho, FAD ($r=0.977$, $p=0.02$) y en el izquierdo, FAI ($r=0.951$, $p=0.04$); así como los valores de ADC en el TCE derecho, ADCD ($r=-0.984$, $p=0.01$) y el izquierdo, ADCI ($r=-0.972$, $p=0.02$) con los HMG; no así para las otras RI analizadas. Se observó que conforme aumenta la edad, FA aumentaba y ADC disminuía; existiendo además una relación de estos hallazgos con una evolución motora adecuada para la edad (*Fig. 6*).

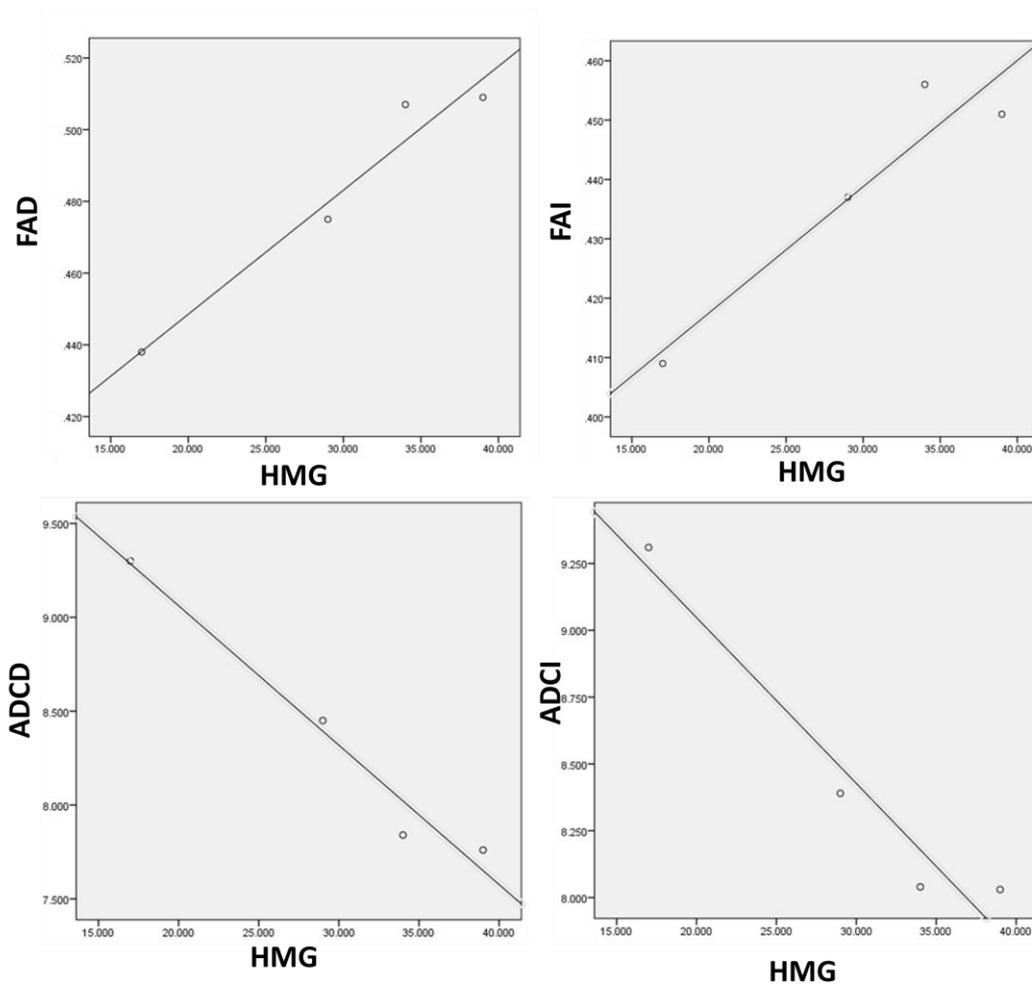


Figura 6. Correlación de valores de FA (FAD $r= 0.977$, $p= 0.02$; FAI $r=0.951$, $p=0.04$) y ADC (ADCD $r=-0.984$, $p=0.001$; ADCI $r=-0.972$, $p=0.02$) del brazo posterior de la cápsula interna con las edades de consolidación de los HMG.

DISCUSIÓN

Como se mencionó antes, la adquisición de los HMG resulta crucial para la obtención de un control postural óptimo, y una consolidación adecuada nos marca una pauta para saber que existe un desarrollo neurológico adecuado (28), en el análisis del desarrollo motor realizado, se encontró una evolución motora adecuada a pesar del DCP que presentaba el paciente, esto respecto a los rangos de consolidación marcados por la literatura (65,66,67).

El control cefálico se consolidó a las 17 semanas (4 meses), la edad esperada para su adquisición es entre las 7-17 semanas (2-4 meses). La sedestación se consolidó a las 29 semanas (7 meses) con un rango de adquisición esperado de las 20-34 semanas (5-8 meses); las reacciones de protección se consolidaron a las 34 semanas (8 meses) con un tiempo estimado de adquisición de 29-34 semanas (7-8 meses). El arrastre y gateo se consolidaron a las 39 semanas (9 meses), entrando del rango esperado de las 29-34 semanas (9 meses) y 34-43 semanas (8-10 meses) respectivamente.

Los movimientos posturales autónomos (transición de gateo-bipedestación) se pueden adquirir entre las 43-57 semanas (10-14 meses) y el paciente los consolidó a las 57 semanas (13 meses). El patrón marcha independiente se también consolidó a las 57 semanas (13 meses), el tiempo esperado de adquisición se marca entre las 47-61 semanas (11-15 meses).

Como se mencionó anteriormente, la RM convencional permite detectar el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo de manera parcial, en cambio por medio de DTI, se puede conocer de manera objetiva la microestructura de la sustancia blanca; según se ha reportado, el aumento de FA y disminución de ADC de la sustancia blanca conforme aumenta la edad en niños a término sanos (44,45), sin embargo ese mismo comportamiento se ha observado en niños prematuros sin lesión en la sustancia blanca (42,46). Por tanto, los niños prematuros como a término, presentan valores similares de FA y ADC durante el primer año de vida; tal comportamiento indica una adecuada maduración de la sustancia blanca (47,48).

En presencia de DCP dichos valores se comportan de manera contraria, es decir FA disminuye y ADC aumenta en presencia de daño a la sustancia blanca (52). De manera específica se ha relacionado dicho comportamiento de FA y ADC en el TCE afectado, causando alteración motora (50,53,59). Así los cambios negativos en la microestructura de la sustancia blanca están relacionados con alteración del desarrollo normal (52). Sin embargo, en nuestro paciente se observó el aumento de FA y la disminución de ADC en el TCE, aún en presencia de DCP pero con la intervención de la NH.

No sólo encontramos una evolución positiva en los valores de DTI, sino que los valores pertenecientes al brazo posterior de la cápsula interna se correlacionaron con la consolidación de los HMG; es decir que conforme FA aumentaba y ADC disminuía, se lograba la consolidación motora al mismo tiempo que avanzaba la edad.

Los valores de FA y ADC en el TCE ya han sido utilizados para evaluar la función motora de pacientes con DCP, ya que éste se encuentra relacionado con la función o disfunción motora. Así, por medio de DTI podemos analizar el estado del TCE, la validez de los parámetros medidos ya se ha estudiado antes y ha servido para evaluar de manera temprana el desarrollo motor (12,43,49).

Sin embargo, aunque existen reportes de los valores obtenidos para FA y ADC en niños a término sanos (44,45), aún no se ha establecido un rango de normalidad o anormalidad para tales valores, esto debido a la dificultad para elegir grupos de estudio sumamente homogéneos, como el establecer el tipo, tamaño, distribución y grado de lesión en la sustancia blanca. Además, aún no se ha tomado en cuenta situaciones externas que pudieran influir de alguna manera al desarrollo de la sustancia blanca, como la intervención de la fisioterapia neurológica temprana.

Cuando el TCE está dañado puede lograr la reorganización de sus fibras por medio de mecanismos de adaptación, sin intervención de ningún tipo; ello se ha demostrado al observar aumento en su volumen por medio de tractografía, dichos cambios están asociados a la disminución de las alteraciones motoras (64).

Pudiendo suponer entonces, nuestros hallazgos respecto a los valores de DTI en el TCE del paciente y de su evolución motora, podrían atribuirse a la estimulación del tracto por medio del aprendizaje motor, ya que este permite la remodelación de las vías (4,28,32).

Aunque nuestro estudio está limitado a sólo una muestra, es el primero en evidenciar la evolución motora respecto a valores de DTI antes y después de la intervención temprana en un lactante. Sin embargo es necesario realizar más investigaciones para establecer parámetros de referencia para FA y ADC, tanto normales como indicadores de anormalidad, de esta manera se podría dar mayor validez a las intervenciones terapéuticas durante el desarrollo temprano.

Si se sabe que la plasticidad es enorme durante el desarrollo temprano, se deben investigar cómo intervenir para favorecerla de manera correcta. Resulta novedoso anticiparse al establecimiento de daño neurológico mediante la identificación temprana y actuación terapéutica oportuna, permitiendo así redirigir la fisioterapia neurológica hacia un nivel de actuación preventivo, y no sólo de rehabilitación como ha persistido hasta ahora.

CONCLUSIONES

Después de la intervención con NH, los valores de FA y ADC obtenidos en el TCE de un paciente con DCP lograron comportarse como lo hacen en la sustancia blanca sana y se relacionan con un desarrollo motor adecuado, ya que:

- a) Las edades de consolidación de HMG se lograron dentro de los tiempos esperados.
- b) FA aumenta y ADC disminuye de manera progresiva, tal como lo reporta la literatura para niños sin DCP.
- c) Conforme avanza la consolidación de HMG, los valores de FA aumentan y los valores de ADC disminuyen.

Así, la obtención de datos cuantitativos que indiquen de manera indirecta la integridad de la sustancia blanca brindará más fiabilidad acerca de los efectos de la NH en relación tanto al desarrollo de ésta y su asociación con el desarrollo motor.

Es posible asociar los resultados obtenidos a cambios plásticos gracias a la estimulación externa, sin embargo es necesario realizar el análisis de muestras más grandes y compararlo con casos controles para adjudicar los el comportamiento los valores del DTI a la NH.

La investigación realizada abre las puertas no sólo al estudio de dicho método, sino al estudio del desarrollo normal de la sustancia blanca, demás alteraciones relacionadas con ésta y algunas otros tipos de opciones de intervención temprana en fisioterapia aún no exploradas más allá de lo funcional.

REFERENCIAS

1. Romero Esquiliano G, Méndez Ramírez I, Tello Valdés A, Torner Aguilar C. Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal. Arch. Neurocienc. 2004; 9(3): p. 143-150.
2. Castellanos Navarro KE, Ruiz Chávez J, Flores Nava G. Morbilidad neonatal en niños con factores de riesgo de daño neurológico. Rev Mex Pediatr. 2010; 77(5): p. 189-193.
3. Argüelles P. Asociación Española de Pediatría. [Online].; 2008 [cited 2015 07 20. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36-pci.pdf>.
4. Barra L, Alvarado R. Frecuencia de riesgo neurobiológico en recién nacidos. Rev Chil Pediatr. 2012; 83(4): p. 552-562.
5. Robaina Castellanos G. Asociación entre factores de riesgo perinatales y neonatales y parálisis cerebral. Rev Cubana Pediatr. 2010; 82(2).
6. Robaina Castellanos G. Factores antenatales de riesgo de parálisis cerebral. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2010; 36(2): p. 173-87.
7. Cabañas F, Pellicer A. Asociación Española de Pediatría. [Online].; 2008 [cited 2015 07 20. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27.pdf>.
8. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in Periventricular Leukomalacia. Arch Neurol. 2008; 65(10): p. 1291–1295.
9. Porras Katzz E, Harmony T. Neurohabilitación: un método diagnóstico y terapéutico para prevenir secuelas por lesión cerebral en el recién nacido y el lactante. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2007; 64(2): p. 125-135.
10. García A, Quero J. Estudios complementarios. In Evaluación neurológica del recién nacido. 1st ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2012. p. 1077-1079.
11. García A, Quero J. Tono y fuerza muscular: Generalidades. In Evaluación neurológica del recién nacido. 1st ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2010. p. 551-604.
12. Hyun Kim J, Min Kwon Y, Min Son S. Motor function outcomes of pediatric patients with hemiplegic cerebral palsy after rehabilitation treatment: a diffusion tensor imaging study. Neural Regen Res. 2015; 10(4): p. 624–630.
13. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 2009; 8(1): p. 110–124.
14. Volpe JJ, Kinney H, Jensen F, Rosenberg P. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. Int J Dev Neurosci. 2011; 29(4): p. 423-440.
15. Andiman SE, Haynes RL, Trachtenberg FL, Billiards SS, Folkerth RD, Volpe JJ, et al. The Cerebral Cortex Overlying Periventricular Leukomalacia: Analysis of Pyramidal Neurons. Brain Pathol. 2010; 20(4): p. 803–814.

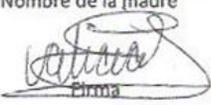
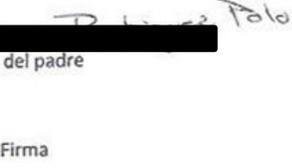
16. Hübner Guzmán ME. Síndrome postasfíctico. In Nazer J, Ramírez R. Neonatología. 1st ed. Chile: Universidad de Chile; 2003. p. 153-169.
17. Bennett F. Evolución del desarrollo. In Avery G, Fletcher MA, Mac Donald M. Neonatología: Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5th ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 1477-1498.
18. Pellicer A, Cabañas F. Encefalopatía hipóxico-isquémica. In Pérez Higuera A, Cabañas F. Neuroultrasonografía clínica. 1st ed. España: Ediciones Norma; 1990. p. 77-96.
19. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, Borenstein N, Trachtenberg F, Rowitch D, et al. Myelin Abnormalities without Oligodendrocyte Loss in Periventricular Leukomalacia. *Brain Pathol.* 2008; 18(2): p. 153–163.
20. Sepúlveda SA. Tejido nervioso. In En: Texto atlas de histología: biología celular y tisular. 1st ed. México: Mc Graw Hill; 2012. p. p. 142.
21. Elitt C, Rosenberg P. The challenge of understanding cerebral white matter injury in the premature infant. *Neuroscience.* 2014; 0: p. 216-238.
22. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci.* 2001; 21: p. 1302–1312.
23. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2008; 93(2): p. F153–F161.
24. Campistol J. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. In Fejerman N, Fernández E. Neurología Pediátrica. 3rd ed. Argentina: Argentina: Médica Panamericana; 2007. p. 169-179.
25. Miranda MJ. Neuroimagen en el pretérmino. *Rev Neurol.* 2006; 43(Supl 1): p. S129-36.
26. Volpe JJ. Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatric Research.* 2001; 50(5): p. 553-559.
27. Snell R. La médula espinal y los tractos ascendentes y descendentes. In Snell R. Neuroanatomía clínica. Argentina: Médica Panamericana; 2007. p. 147-204.
28. Shumway Cook A, Woollacott M. Physiological basis of motor learning and recovery of function. In Shumway Cook A, Woollacott M. Motor control: traslating research into clinical practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikins; 2012. p. 83-103.
29. Bisbe Gutiérrez M, Santoyo Medina C, Segarra Vidal V. Plasticidad neural y repercusiones funcionales. In Bisbe Gutiérrez M, Santoyo Medina C, Segarra Vidal V. Fisioterapia en neurología: prodecidimientos para restablecer la capacidad funcional. España; 2012. p. 1-20.
30. Barrera Reséndiz J. Terapia neurohabilitatoria. 1st ed. México: Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla; 2010.
31. Martínez S, Dierssen M. Desarrollo y plasticidad cerebral: Implicaciones en la discapacidad intelectual y la enfermedad mental para la atención temprana. In Piñero Peñalver J, Pérez López J, Vargas Torcal F, Candela Sempere AB.

- Atención temprana en el ámbito hospitalario. 1st ed. Madrid: Pirámide; 2014. p. 47-64.
32. Caroni P, Donato F, Muller D. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nature Reviews*. 2012; 83: p. 478- 490.
 33. Feldman H, Yeatman J, Lee E, Barde L, Gaman Bean S. Diffusion tensor imaging: A review of Pediatric Researchers and Clinicians. *J Dev Behav Pediatr*. 2010; 31(4): p. 346-356.
 34. Lazar M. Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR In Biomedicine*. 2010; 23(7): p. 821-35.
 35. Chanraud S, Zahr N, Sullivan E, Pfefferbaum A. Diffusion Tensor Imaging: A window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychol Rev*. 2010; 20(2): p. 209-225.
 36. Giampietri M, Bartalena L, Guzzetta A, Boldrini A, Boldrini A, Ghirri P. New Techniques in the Study of the Brain Development in Newborn. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8: p. 1069.
 37. Gerrish A, Thomas A, Dineen R. White Matter Tracts: Functional Anatomy and Clinical Relevance. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014; 30(5): p. 432-44.
 38. Alexander A, Lee J, Lazar M, Field A. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*. 2007; 4(3): p. 316–329.
 39. Cold G, Dahl B. Métodos de medición del flujo sanguíneo cerebral. In Cold G, Dahl B. *Neuroanestesia y cuidados neurointensivos: Estudios clínicos y experimentales sobre circulación cerebral, metabolismo cerebral y presión intracraneal*. España: Masson; 2003. p. 6-7.
 40. Hüppi P, Maier S, Peled S, Zientara G, Barnes P, Jolesz F, et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res*. 1998; 44(4): p. 584-590.
 41. Rose SE, Hatzigeorgiou X, Strudwick MW, Durbridge G, Davies PS, Colditz PB. Altered white matter diffusion anisotropy in normal and preterm infants at term-equivalent age. *Magn. Reson. Med*. 2008; 60(4):761–767. *Magn. Reson. Med*. 2008; 60(4): p. 761–767.
 42. Rose J, Vassara R, Cahill Rowley K, Stecher Guzmán X, Stevensone D, Barnea Goralyf N. Barnea-Goralyf N. Brain microstructural development at near-term age in very-lowbirth-weight preterm infants: An atlas-based diffusion imaging study. *Neuroimage*. 2014; 1(86): p. 244–256.
 43. Arzoumanian Y, Mirmiran M, Barnes PD, Woolley K, Ariagno RL, Moseley ME, et al. Diffusion tensor brain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2003; 24(8): p. L646-1653.
 44. Gao W, Lin W, Chen Y, Gerig G, Smith JK, Jewells V, et al. Temporal and spatial development of axonal maturation and myelination of white matter in the developing brain. *Am. J. Neuroradiol.* ; 30(2): p. 290–296.

45. Yoshida S, Oishi K, Faria AV, Mori S. Diffusion tensor imaging of normal brain development. *Pediatr. Radiol.* 2013; 43(1): p. 15–27.
46. Partridge SC, Mukherjee P, Henry RG, Miller SP, Berman JI, Jin H, et al. Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. 2004; 22(3): p. 1302–1314.
47. Dubois J, Dehaene Lambertz G, Perrin M, Mangin JF, Cointepas Y, Duchesnay E, et al. Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed noninvasively by diffusion tensor imaging. *Hum. Brain Mapp.* 2008; 29(1): p. 14–27.
48. Lee AY, Jang SH, Lee E, Ahn SH, Cho HK, Jo HM, et al. Radiologic differences in white matter maturation between preterm and full-term infants: TBSS study. *Pediatr. Radiol.* 2012.
49. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion-tensor MRI. *J. Magn. Reson. Ser. B.* 1996; 111(3): p. 209–219.
50. Gupta A, Poe MD, Styner MA, Panigrahy A, Escolar ML. Regional differences in fiber tractography predict neurodevelopmental outcomes in neonates with infantile Krabbe disease. *NeuroImage: Clinical.* 2015; 7: p. 792–798.
51. Hüppi, Petra S, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(6): p. 489–497.
52. Mathur A, Neil J, Inder T. Understanding Brain Injury and Neurodevelopmental Disabilities in the Preterm Infant: The Evolving Role of Advanced MRI. *Semin Perinatol.* 2010; 34(1): p. 57–66.
53. Escolar ML, Poe MD, Smith JK. Diffusion tensor imaging detects abnormalities in the corticospinal tracts of neonates with infantile Krabbe disease. *AJNR. American Journal of Neuroradiology.* 2009; 30: p. 1017–1021.
54. Broekman B, Wang C, Li Y, RifkinGraboi A, Saw SM. Broekman BFP, Wang C, Li Y, RifkinGraboi A, Saw SM Gestational Age and Neonatal Brain Microstructure in Term Born Infants: A Birth Cohort Study. *PLoS ONE.* 2014; 9(12): p. e115229.
55. Shim SY, Jeong HJ, Son DW, Jeong JS, Oh SH, Par SY, et al. Altered Microstructure of White Matter Except the Corpus Callosum Is Independent of Prematurity. *Neonatology.* 2012; 102: p. 309–315.
56. Kathleen M, Friel K, Williams P, Serradj N, Chakrabarty S, John H. Activity-based therapies for repair of the corticospinal system injured during development. Najat Serradj, Samit Chakrabarty, John H. *Frontiers in Neurology Neuropediatrics.* 2014; 5(229): p. 1-11.
57. Mackey A, Stinear C, Stott S, Byblow w. Upper limb function and cortical organization in youth with unilateral cerebral palsy. *Frontiers in Neurology: Neuropediatricsp.* 2014; 5(117): p. 1-9.
58. Sun SW, Liang HF, Cross A, Song SK. Evolving Wallerian degeneration after transient retinal ischemia in mice characterized by diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 2008; 40: p. 1-10.

59. Chang MC, Jang SH, Yoe SS, Lee E, Kim S, Lee D. Diffusion tensor imaging demonstrated radiologic differences between diplegic and quadriplegic cerebral palsy. *Neurosci. Lett.* 2012; 515: p. 53–58.
60. Duque A, Roa E, Castedo J. Anatomía de la sustancia blanca mediante tractografía por tensor de difusión. *Radiología.* 2008; 50(2): p. 99-111.
61. Kaur S, Powell S, He L, Pierson C, Parikh N. Kaur S, Powell S, He L, Pierson C, Parikh N. Reliability and Repeatability of Quantitative Tractography Methods for Mapping Structural White Matter Connectivity in Preterm and Term Infants at Term-Equivalent Age. *PLoS One.* 2014; 9(1): p. e85807.
62. Estep ME, Smyser CD, Anderson PJ, Ortinau CM, Wallendorf M, Katzman CS, et al. Diffusion tractography and neuromotor outcome in very preterm children with white matter abnormalities. *Pediatric Research.* 2014; 76(1): p. 86-92.
63. Hawe R, Dewald J. Assessment of the Contralesional Corticospinal Tract in Early-Onset Pediatric Hemiplegia: Preliminary Findings. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;: p. 5336–5339.
64. Kamson D, y otros. Patterns of structural reorganization of the corticospinal tract in children with Sturge-Weber syndrome. *Pediatric neurology.* 2014; 50(4): p. 337-342.
65. Katona F, Berenyi M. Clinical developmental neurology. Diagnostic programs. *Clin. Neurosci.* 2001.
66. Gesell A, Amatruda C. Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño. In Edith H, Knobloch B, Pasamanick B.: Paidós; 1981.
67. Gesell A. The ontogenesis of infant behavior. In Carmichael L. *Manual of child psychology.* 2nd ed. New York.

ANEXOS

	
<p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NEURODESARROLLO "DR. AUGUSTO FERNÁNDEZ GUARDIOLA" CONSENTIMIENTO INFORMADO Y AUTORIZACIÓN DE INGRESO AL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN "DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NIÑOS CON FACTORES DE RIESGOS PRENATALES Y PERINATALES PARA DAÑO CEREBRAL".</p>	
<p>Juriquilla, Querétaro, 15 de Agosto del 2014</p>	
<p>Mi hij@ [redacted] e 2 (meses/años) de edad ha sido aceptado para ingresar al protocolo de investigación "Diagnóstico y tratamiento de niños con factores de riesgo prenatales y perinatales para daño cerebral" que se realiza en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Dr. Augusto Fernández Guardiola" del Instituto de Neurobiología de la UNAM.</p>	
<p>Me comprometo a acudir a todas las citas que se programarán para realizar las diversas valoraciones clínicas de neuropediatría, neurodesarrollo, neurofisiología, nutrición, imagen, psicomotriz, lenguaje y de atención que el protocolo le ofrece a mi hij@. Así como realizar la aportación correspondiente en tiempo y forma de acuerdo al nivel asignado mediante la valoración social que emite el área de Trabajo Social. He sido informado que se me prestaran todos los estudios originales que se le realicen a mi bebé, para fotocopiarlos. Estoy consciente de que esta Unidad es parte de la UNAM, que tiene por objetivo desarrollar profesionistas capacitados en cada una de las áreas, por lo que asumo que durante 8 años, (ó el tiempo que se prolongue el programa), podrán trabajar con mi hijo bajo supervisión: estudiantes, practicantes, alumnos de servicio social y voluntarios que estén autorizados por parte de los responsables de área.</p>	
<p>Me han informado y entiendo la importancia de la investigación que realiza en esta Unidad, y que es una gran oportunidad para mi bebé el haber sido aceptado en el protocolo de investigación, ya que no todos los bebés en riesgo de daño neurológico pueden ingresar, por lo cual me comprometo a cumplir con todas las obligaciones que se me asignen.</p>	
<p>En caso de haber algún atraso en el pago de la aportación, entiendo y acepto que habrá una penalización de \$100 por cada mes de retraso, así como la suspensión temporal del servicio y un incremento de un nivel hasta tener al corriente los pagos.</p>	
<p>Acepto todas las obligaciones y beneficios que sugiere el protocolo de investigación y me comprometo a seguir todas las indicaciones del mismo para que la probabilidad de éxito en la recuperación de mi hijo sea mayor.</p>	
<p>[redacted] Nombre de la madre</p>	<p>[redacted] Nombre del padre</p>
<p> Firma</p>	<p> Firma</p>
<p>"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU"</p>	

Anexo I. Carta de consentimiento informado