



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES UNIDAD
LEÓN**

TEMA:

**REORGANIZACIÓN DEL TRACTO CORTICOESPINAL EN LACTANTES
PREMATUROS DESNUTRIDOS TRATADOS CON TERAPIA
NEUROHABILITATORIA**

**MODALIDAD DE TITULACIÓN:
TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FISIOTERAPIA

P R E S E N T A:

MARIA FERNANDA CARRILLO LEON

TUTOR: DR. JESÚS EDGAR BARRERA RESÉNDIZ

ASESORA: DRA. ALINE CRISTINA CINTRA VIVEIRO





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.

DEDICATORIAS

A mis padres, José Luis y Lorena

A mis hermanas: Lorena, Sofía, Renata y Ximena

A mi abuelita Mari

A mi novio, David

A Susi, Jair y Héctor

A mis profesores, Doctora Aline y Doctor Jesús

A los pacientes de la unidad de neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola”

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme finalizar este proyecto, por darme vida y rodearme de personas que amo y me brindan su apoyo. Gracias por darme esperanza y por ser quien dirige mis pasos, las palabras no me alcanzan para expresar lo agradecida que me siento por lo que haces día con día en mi vida, bueno eres Padre.

A mis padres, por su apoyo y su amor incondicional, siempre estaré agradecida y en deuda con ustedes. Dios me ha dado a unos padres ejemplares de los que he aprendido mucho y seguiré aprendiendo toda mi vida, gracias por ser un ejemplo de perseverancia y esfuerzo constante. Los amo con el alma. Gracias a Dios que me permitió ser su hija y gracias por la familia hermosa que me han dado.

A mis hermanas, por enseñarme que el amor viene en muchas presentaciones. Gracias por su apoyo y compañía, mi vida es más divertida con ustedes. Aunque constantemente tenemos opiniones distintas eso no impide que sigamos compartiendo el cariño que nos tenemos y apoyando en los momentos difíciles de la vida.

Gracias a mis profesores, la Doctora Aline y el Doctor Jesús. Gracias Doctora por sus enseñanzas y por transmitirnos su pasión y amor a los pacientes (en especial los neurológicos), estoy segura que cualquiera que la escuche hablar se enamora de la Fisioterapia, es usted una gran motivación. Gracias Doctor Jesús por apoyarme, por creer en mí y en el proyecto de investigación que quise realizar, he aprendido mucho de usted y no solo en lo profesional/académico, también en lo personal. Admiro su trabajo en neurodesarrollo y tener la oportunidad de aprender de usted durante un año fue un privilegio, gracias por tanto.

A David, por apoyarme y amarme en la forma en que lo haces. Gracias por permitirme compartir la vida contigo, por ser mi mejor amigo y el mejor novio, tenerte es una bendición.

A mis amigos Susi, Jair y Héctor. El tiempo con ustedes en Juriquilla fue increíble, los llevo en mi corazón a pesar de la distancia. Gracias Susi por ser una amiga tan especial, jamás me hubiera imaginado encontrar una amiga como tú porque somos muy distintas pero nuestras diferencias suman en nuestra amistad. Gracias Jair por ser tan divertido y ver las cosas desde un punto de vista diferente. Gracias Héctor por tu apoyo, me tuviste mucha paciencia y fuiste un maestro increíble al momento de hacer tractografías, gracias por tu tiempo y amistad.

A mi universidad, en especial a la ENES León. Me dieron las herramientas necesarias para desarrollarme como fisioterapeuta, encontré mi vocación y pude aprender tanto en sus aulas por parte de mis profesores y compañeros. Gracias por ser mi alma mater y darme amistades tan bonitas en el proceso, me siento muy orgullosa de pertenecer a la UNAM. De igual forma agradezco a la Unidad de Investigación "Dr. Augusto Fernández Guardiola" por abrirme los ojos hacia la investigación, no fue un camino sencillo pero si muy gratificante. Aprendí muchas cosas de todo el personal y tuve la dicha de conocer a tantos bebés y mamás dentro de este lugar.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I	6
MARCO TEÓRICO.....	6
PREMATUREZ	6
LESIONES EN EL DESARROLLO DEL CEREBRO PREMATURO.....	9
DESARROLLO DEL TRACTO CORTICOESPINAL (TCE).....	14
ESTUDIOS DE IMAGEN Y TRACTOGRAFÍA POR TENSOR DE DIFUSIÓN.....	18
DESNUTRICIÓN Y NEURODESARROLLO.....	20
TERAPIA NEUROHABILITATORIA	24
ANTECEDENTES	27
CAPÍTULO II	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
JUSTIFICACIÓN	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30
HIPÓTESIS.....	30
OBJETIVOS.....	31
CAPÍTULO III	32
MATERIAL Y MÉTODOS	32
CAPÍTULO IV	35
RESULTADOS	35
TRACTOGRAFÍA DEL TCE COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS	39
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	58

RESUMEN

Antecedentes. En el mundo 1 de cada 10 bebés nacidos es prematuro, por lo cual se estima que son cerca de 15 millones, de los cuales más de un millón muere por la misma causa. Aquellos que sobreviven presentan mayores riesgos de problemas de salud, incluyendo alteraciones motoras y cognitivas; las tasas de secuelas neurológicas pueden afectar hasta el 40% de los mismos. Asimismo, los prematuros presentan retrasos generalizados en la maduración de la sustancia blanca que pueden detectarse de forma temprana utilizando Imágenes por Tensor de Difusión (ITD). La tractografía permite la visualización in vivo de los tractos de materia blanca basados en las ITD y proporciona valores como la anisotropía fraccional (AF), el coeficiente aparente de difusión (CAD), la difusividad radial (DR) y la difusividad axial (DA) los cuales reflejan de manera indirecta la integridad de la sustancia blanca cerebral. La prematuridad y el bajo peso al nacer suelen estar acompañados y relacionados con una condición de desnutrición que afecta el crecimiento y desarrollo del cerebro en los primeros meses de vida. La optimización del apoyo nutricional temprano mejora el neurodesarrollo en los neonatos prematuros acompañado de un abordaje terapéutico temprano que busca prevenir secuelas de lesión cerebral. **Objetivo.** Describir la reorganización del tracto corticoespinal de lactantes prematuros desnutridos que recibieron Terapia Neurorehabilitatoria (TN). **Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal en el cual diez lactantes prematuros se clasificaron de acuerdo a sus evaluaciones mensuales nutricionales en desnutridos (n=5) y bien nutridos (n=5). Se realizaron tractografías del tracto corticoespinal (TCE) en ambos hemisferios al momento de su ingreso al protocolo en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo (UIND) y después de haber recibido TN, colocando de forma manual las regiones de interés en la unión pontomedular, y la porción anterior de la protuberancia media. **Resultados.** Se encontró que los valores de AF de la RM inicial con respecto a la final aumentaron, $p=0.032$ para el lóbulo cerebral derecho y $p=0.008$ para el lóbulo cerebral izquierdo. En cuanto a los valores obtenidos para las métricas de difusión cuántica de CAD, DR y DA no se encontraron cambios significativos entre ambos grupos. **Conclusiones.** Debido al aumento de AF en ambos grupos de estudio podemos sugerir que existe mejor organización e integridad del TCE, probablemente potenciado por la TN y los mecanismos plásticos intrínsecos.

Palabras Clave: prematuridad, desnutrición, Imagen por Tensor de Difusión (ITD), tractografía, Terapia Neurorehabilitatoria (TN).

SUMMARY

Background. In the world 1 of every 10 infants it is premature, it is estimated that they are some 15 millions of which more than one million die for the same cause. Those who survive have higher risk of health problems, including disorders of motor and cognitive; rates of neurologic sequelae may affect up to 40% of the same. In addition, the preterm infants have widespread delays in the maturation of white matter such can be detected early using Diffusion Tensor Imaging (DTI). Tractography allows in vivo visualization of white matter tracts based on the DTI and provides values such as the Fractional Anisotropy (FA), Apparent Diffusion Coefficient (ADC), Radial Diffusivity (RD) and Axial Diffusivity (AD) which indirectly reflect the integrity of the cerebral white matter. Prematurity and low birth weight are usually accompanied and related to a condition of malnutrition that affects the growth and development of the brain in the first months of life. The optimization of early nutritional support improves neurodevelopment in premature infants accompanied by an early therapeutic approach with the intention of prevent sequelae of brain injury. **Objective.** Describe the reorganization of the corticospinal tract of malnourished preterm infants who received early neurohabilitation. **Methods.** This is a retrospective descriptive longitudinal study in which ten preterm infants were classified according to their monthly nutritional assessments in malnourished (n = 5) and well nourished (n = 5). Tractography of the corticospinal tract (CST) was realized in both hemispheres at the time of entry of the protocol in the Unidad de Investigación en Neurodesarrollo (UIND) and after received neurohabilitation, manually placing the regions of interest (ROI) on the CST portion of the pontomedullary junction and the anterior mid-pons. **Results.** It was found that the FA values of the initial MRI with respect to the final one increased, $p = 0.032$ for the right brain lobe and $p = 0.008$ for the left brain lobe. Regarding the specific values for the quantum diffusion metrics of ADC, RD and AD, no specific changes were found between both groups. **Conclusion.** Because there is an increase in FA in both study groups, we can suggest that there is a better organization and integrity of the TCE, probably enhanced by TN and intrinsic plastic mechanisms.

Keywords: prematurity, malnourished, Diffusion Tensor Imaging (DTI), tractography, neurohabilitation.

INTRODUCCIÓN

Debido a los avances tecnológicos y científicos de los últimos años, la mortalidad en bebés prematuros ha disminuido considerablemente, no obstante, no han disminuido las secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo debido a que la tasa de discapacidades se mantiene constante (1). Los bebés con bajo peso al nacer y los prematuros muestran mayor riesgo de padecer trastornos motores, cognitivos y conductuales en comparación con aquellos nacidos a término. El 50% de los bebés prematuros pueden llegar a padecer alguno de estos trastornos y del 5-15% padecerán parálisis cerebral (2).

El nacimiento prematuro es una causa importante de mortalidad y morbilidad para los recién nacidos e impone una carga considerable en recursos de atención médica limitados. La causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatal es la prematurez siendo responsable del 75% de muertes neonatales que no están relacionadas con malformaciones congénitas. Las infecciones, la asfixia y la prematurez son las principales causas de mortalidad neonatal en América Latina; es decir, la prematurez causa una de cada cuatro muertes neonatales. Debido a su condición de inmadurez, los bebés prematuros, presentan mayor riesgo de presentar complicaciones al nacimiento tales como hemorragia intraventricular, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante, persistencia del conducto arterioso, sepsis, retinopatía y la displasia broncopulmonar, apnea, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, entre otras; las cuales conllevan a un mayor riesgo de presentar secuelas a largo plazo e inclusive la muerte (3,4).

La tasa de nacimientos prematuros ha aumentado en las últimas dos décadas y han ocurrido cambios en el manejo perinatal asociados con un aumento significativo y un mejor resultado de estos bebés (5). El 10% de los sobrevivientes de nacimientos prematuros desarrollan un deterioro motor, pero casi la mitad exhibe discapacidades sensoriales, cognitivas y emocionales posteriores atribuidas a la lesión de la sustancia blanca y disminución del volumen de las estructuras neuronales (6). Asimismo, los bebés prematuros no pueden utilizar la energía que necesitan debido a la inmadurez anatómica y funcional de los sistemas que participan en la digestión y absorción lo que los vuelve extremadamente vulnerables a la desnutrición (7). La prematuridad y el bajo peso al nacer suelen estar acompañados y relacionados con una condición de desnutrición que altera la capacidad intelectual, las tasas de crecimiento, el desarrollo motor y los niveles de energía. Esto se traduce en menor desarrollo cerebral, coeficiente intelectual, rendimiento escolar y circunferencia craneana como efectos a largo plazo (8).

En la desnutrición existe un desequilibrio entre el requerimiento de nutrientes y la ingesta, por lo tanto, los lactantes desnutridos carecen de proteína, energía o micronutrientes. Los primeros 1,000 días son los más importantes para compensar las deficiencias nutricionales, este periodo comprende desde la gestación hasta los dos años de edad, es durante este tiempo que el lactante tiene mayores necesidades debido a su programación biológica, su crecimiento y desarrollo es acelerado, es más propenso a infecciones y su nutrición y cuidados no dependen propiamente de él (9). El nacimiento pretérmino es un factor predictor para cursar con algún grado de desnutrición,

esto es debido a que los nutrientes que favorecieron el desarrollo y crecimiento del feto en vida intrauterina son interrumpidos, además de que se encuentran expuestos a factores que retarden su crecimiento ya que su sistema inmunológico se encuentra deprimido (10).

La prematurez y la desnutrición suelen ir de la mano y conllevan una serie de complicaciones al nacimiento lo cual se ve reflejado en el neurodesarrollo del bebé, esto puede provocar secuelas a corto y largo plazo, por causa de ello, se busca que esta población con factores de riesgo de daño neurológico obtengan el abordaje terapéutico adecuado a través de la terapia neurorehabilitatoria (TN). La TN se basa en la repetición intensiva de los patrones elementales sensoriomotores (PES) durante los primeros meses de vida postnatal así como en la plasticidad cerebral del lactante con la finalidad de establecer nuevas conexiones neuronales y evitar que aparezca o se instalen secuelas de lesión cerebral (11).

Técnicas avanzadas de imagen cerebral, como las imágenes de resonancia magnética (IRM), permiten la evaluación no invasiva de maduración y desarrollo cerebral del prematuro (12). Los tractos de materia blanca maduran asimétricamente durante el desarrollo, y este desarrollo puede estudiarse mediante imágenes de difusión de resonancia magnética (13). Las imágenes por tensor de difusión (ITD) neonatal pueden permitir la detección temprana de hallazgos anatómicos específicos de anomalías microestructurales en bebés con factores de riesgo de daño neurológico y discapacidad. La combinación de IRM convencional y las ITD pueden aumentar el valor predictivo de la IRM neonatal para daños posteriores en el desarrollo neurológico y pueden convertirse en la base de futuras intervenciones en estudios clínicos para mejorar el desarrollo de los neonatos a futuro (14). La tractografía es un complemento de la IRM convencional, esta técnica permite estudiar las fibras de proyección, asociación y comisurales de la sustancia blanca a través de la disección *in vivo* (15).

Estas medidas no invasivas pueden ayudar a estudiar la integridad del tracto corticoespinal (TCE) para guiar las intervenciones clínicas. Se estudió el TCE debido a su importancia en el cerebro humano para la función motora y por ser la principal vía motora descendente el cual se origina a partir de una variedad de regiones motoras corticales, pero la mayor cantidad de fibras surge de las regiones motoras primarias ubicadas tanto en la circunvolución central anterior como posterior (16).

Es debido al daño ocasionado en la sustancia blanca por nacimiento prematuro y desnutrición que el objetivo del presente estudio es describir la reorganización del TCE de lactantes prematuros desnutridos que recibieron TN así como analizar los valores obtenidos a través de las ITD. Para lograrlo, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal en el cual se evaluaron 10 lactantes prematuros de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, los cuales se clasificaron en desnutridos y bien nutridos en base a sus evaluaciones nutricionales mensuales. Ambos grupos de estudio recibieron TN durante aproximadamente 6 meses y se les realizaron tractografías del TCE de ambos hemisferios antes y después de recibir la TN, es decir, entre las 2-11 semanas de edad corregida y de las 27-35 semanas de edad corregida respectivamente. Para la obtención de las tractografías es necesario definir las regiones de interés (ROI por sus siglas en inglés) las cuales se

colocaron de forma manual en la unión pontomedular, y la porción anterior de la protuberancia media de ambos hemisferios cerebrales.

Dentro de las características de la muestra 5 lactantes correspondieron al género femenino y 5 al género masculino. El peso al nacimiento fue de 1475 gramos en el grupo de lactantes prematuros desnutridos (grupo 1), siendo menor que el grupo de lactantes prematuros bien nutridos (grupo 2) con 1800 gramos. En cuanto a las semanas de gestación (SDG), la mediana del grupo 1 fue de 35, siendo mayor al grupo 2 con 32 semanas. En la edad en la que fue adquirida la RM inicial encontramos una media de 11.6 semanas en el grupo 1, ligeramente mejor al del grupo 2 con 11.3 semanas; para la edad de adquisición de la RM final obtuvimos una media de 32.7 semanas en el grupo 1 y de 34 semanas en el grupo 2. Se considera que los lactantes prematuros nutridos tratados con terapia neurohabilitatoria durante seis meses presentan una mejor reorganización del tracto corticoespinal con respecto a los lactantes prematuros desnutridos.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

PREMATUREZ

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el nacimiento prematuro se define como todos aquellos nacimientos antes de las 37 semanas completas de gestación o menos de 259 días a partir del último periodo menstrual de la madre (17). El nacimiento prematuro se puede subdividir de acuerdo a la edad gestacional: prematuro extremo (20-27 semanas), prematuro moderado (28-33 semanas) y prematuro tardío (34-36 semanas); se considera producto a término de las semanas 37-41 de gestación y posttérmino de las 42 semanas o más de gestación (18,19). El nacimiento prematuro tiene muchas implicaciones en la salud del recién nacido. Uno de cada diez bebés nacidos en el mundo es prematuro, por lo cual se estima que son cerca de 15 millones de nacidos prematuros, de los cuales más de un millón muere por su prematuridad, y estas cifras continúan en aumento en la mayoría de los países. Más del 80% de los nacimientos prematuros ocurre entre las 32 y 37 semanas de gestación y alrededor del 10% nacen de 28 a <32 semanas de gestación (20).

En cuanto a México, en el 2002 el Instituto Nacional de Perinatología reportó 19.7% de incidencia de prematurez, que asume un 38.4% de las muertes neonatales (21,22). Por otro lado, el Instituto Mexicano del Seguro Social reportó una incidencia de prematurez del 8%, estas cifras van desde 2.8% (Sinaloa) hasta 16.6% (Hidalgo) (23). El Hospital Materno Infantil de León reportó los ingresos de pacientes prematuros a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), con una incidencia de 22.4% en el año 2005. La incidencia incrementó de 6.5% a 7.4% en el periodo de 2011 a 2012 (24).

En 1990, pocos bebés menores de 25 semanas de gestación sobrevivían (25); sin embargo, en 2010, el 95% de los bebés prematuros menores de 28 semanas de gestación sobrevivieron, y más de la mitad de los bebés nacidos antes de las 25 semanas de gestación sobrevivieron, aunque estos últimos con mayores complicaciones de salud (26). En las últimas décadas, la supervivencia para los bebés nacidos tanto en países de altos como bajos ingresos se ha ampliado dramáticamente. Nacer prematuro también aumenta el riesgo de morir debido a otras causas, especialmente de infecciones neonatales; siendo el factor de riesgo el nacimiento prematuro en al menos 50% de todas las muertes neonatales (27). Asimismo, las tasas de mortalidad aumentan con la edad gestacional decreciente (28).

La prematuridad es la causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal, y ahora la segunda causa de la muerte después de la neumonía en niños menores de 5 años. Sin embargo, más de las tres cuartas partes de los bebés prematuros podrían salvarse con una atención factible a través de la atención neonatal intensiva. Aquellos que sobreviven presentan mayores riesgos de problemas de salud, incluyendo alteraciones motoras y cognitivas; las tasas de secuelas neurológicas pueden afectar hasta el 40% de los mismos (24,29).

La mayoría de las muertes y morbilidad neonatales, perinatales y maternas de los países en vías de desarrollo suceden en el hogar, éstas ocurren debido a múltiples factores como lo son: pobreza,

madres que padezcan alguna enfermedad, analfabetismo, desconocimiento sobre la disponibilidad de servicios de salud, falta de autoridad en la toma de decisiones, servicios de atención prenatal y obstétrica deficientes y carencia de instalaciones de salud cercanas a las comunidades (30). Estos factores aumentan la probabilidad de un parto prematuro y este puede ocurrir por una variedad de razones. Se puede clasificar en dos subtipos amplios: (1) nacimiento prematuro espontáneo (inicio espontáneo de trabajo de parto o ruptura prematura de membranas) y (2) nacimiento prematuro iniciado por el proveedor (definido como inducción de trabajo de parto o cesárea electiva antes de las 37 semanas completas de gestación para indicaciones maternas o fetales u otras razones no médicas) (31). Se diagnostica amenaza de parto pretérmino cuando una mujer (entre 22-37 semanas de gestación) muestra contracción uterina persistente (frecuencia mínima de una cada diez minutos), cambios cervicales progresivos (> 2 cm de dilatación; > 80% de borrado) y puede acompañarse de una leve hemorragia vaginal o rotura prematura de membranas (32).

La mayoría de los partos prematuros ocurren espontáneamente sin conocer cual fue realmente el motivo. Los precursores del nacimiento prematuro espontáneo varían de acuerdo a la edad gestacional, factores sociales y ambientales. Muchos factores maternos se han asociado a dicha espontaneidad, incluida la edad materna (madre joven o añosa), intervalos cortos entre embarazos, el estilo de vida de la madre (depresión, violencia de pareja, fumar, el abuso de sustancias y estrés) y bajo índice de masa corporal materna (33). Las causas comunes incluyen embarazos múltiples (aumenta casi 10 veces el riesgo de parto prematuro en comparación con partos únicos), infecciones (infecciones del tracto urinario, malaria, vaginosis bacteriana, VIH y la sífilis) y condiciones crónicas, como diabetes y presión arterial alta o incluso influencia genética; sin embargo, a menudo no se identifica ninguna causa (20).

De igual forma, la dieta de la madre en el embarazo puede ser la causa del nacimiento prematuro; una dieta rica en carnes y grasas, con carencia de frutas y verduras (conocida como occidental) puede incrementar las probabilidades de un parto prematuro inducido. Los desequilibrios en la nutrición durante el periodo de gestación pueden provocar efectos irreversibles para el embrión o el recién nacido, incluso efectos negativos para la madre (34,35).

El parto prematuro es más común en niños, con alrededor del 55% de todos los nacimientos prematuros ocurridos en varones, y está asociado con un mayor riesgo de mortalidad cuando se compara con las niñas nacidas con una edad gestacional similar (36,37). Frondad-Chauty et al. (2014) evaluaron el crecimiento durante la hospitalización neonatal hasta el alta en 1221 niños y 1056 niñas nacidas entre el 2003 y 2009 cuya edad gestacional era menor a las 33 semanas. Posteriormente, evaluaron su neurodesarrollo a los 2 años en edad corregida. Los resultados mostraron que los recién nacidos prematuros varones presentan mayor posibilidad de sufrir morbilidad neonatal y efectos neurológicos adversos (38). En los países en desarrollo, la mayoría de las muertes neonatales suceden en aquellos que nacen antes de las 32 semanas de edad gestacional (39).

Aquellos que nacen antes de que estén físicamente listos para enfrentar el mundo a menudo requieren cuidados especiales y enfrentan mayores riesgos de problemas de salud, incluida parálisis cerebral, deterioro intelectual, problemas emocionales y/o conductuales, enfermedad pulmonar crónica, pérdida de la visión y audición (40). También se sabe que en la edad adulta puede ocasionar

resistencia a la insulina, así como intolerancia a la glucosa y presión arterial alta comparada con aquellos que nacieron a término. Estos efectos ejercen una pesada carga sobre las familias, la sociedad y el sistema de salud público (41).

Los resultados de la discapacidad tienen un alto costo en las familias y en los sistemas de salud. Los costos durante el primer año de atención médica son aproximadamente 10 veces mayores para bebés prematuros (\$32.325 USD) en comparación con aquellos bebés nacidos a término (\$3.325); esto también se debe debido a que la estancia hospitalaria media es nueve veces mayor para un bebé prematuro que para uno nacido a término (13 y 1.5 días respectivamente). Se estima que, en promedio, un bebé nacido de 28 a 31 semanas gestación en los Estados Unidos cuesta \$95,000 en atención médica durante el primer año de vida (42).

Hasta 15% de los niños nacidos <30 semanas presentan parálisis cerebral y un 50% adicional deterioro motor de leve a severo en la edad escolar. Los primeros 5 años de vida son críticos para el desarrollo de habilidades motrices fundamentales (43).

Asimismo, también se ven afectados los sistemas que se relacionan con la digestión y absorción de nutrientes, y el metabolismo y la excreción de los mismos, lo que lleva a un mal funcionamiento del intestino (7). Los bebés prematuros no utilizan la energía que necesitan debido a la inmadurez anatómica y funcional de dichos sistemas lo que los vuelve extremadamente vulnerables a la desnutrición (44). La falta de ingesta de nutrientes óptimos puede afectar de forma permanente el desarrollo cognitivo por lo cual una nutrición adecuada es esencial para el desarrollo metabólico a largo plazo y el desarrollo cognitivo (45).

El nacimiento prematuro tiene mayores complicaciones a corto, mediano y largo plazo. A corto y mediano plazo se incluyen: hipoglucemia, distrés respiratorio o complicaciones respiratorias que requieran el uso de algún tipo de soporte respiratorio, dificultad para iniciar la alimentación, hipotermia e hiperbilirrubinemia; asimismo, son más frecuentes sus ingresos y reingresos hospitalarios en la Unidad de Cuidados Intensivos (46). El impacto a largo plazo en los sobrevivientes prematuros incluye: enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, enfermedad cardiovascular, deterioro visual y auditivo, secuelas conductuales y psiquiátricas (ansiedad, depresión, hiperactividad y déficit de atención), deterioro cognitivo y motor, retardo global en el desarrollo (moderado a severo), así como un impacto emocional, económico y psicosocial (42).

La lactancia materna durante los primeros seis meses de vida ayuda a obtener el desarrollo y crecimiento adecuado, evitando algunas de las causas de morbilidad y mortalidad infantil (47). A nivel mundial, se ha incrementado el abandono de la lactancia materna exclusiva en los primeros meses de vida sustituyéndola por lactancia artificial o mixta (48). Es por eso que en bebés prematuros ofrecer exclusivamente leche materna beneficia el crecimiento y desarrollo neurológico, aunque existen autores que sugieren adicionarles un suplemento proteico, en especial a aquellos con bajo peso al nacimiento (45). También se recomienda complementar la leche con nutrientes para aquellos que nacieron antes de las 32 semanas de gestación y algunos nacidos entre la semana 32 y 36 de gestación. Cabe resaltar que es de vital importancia proporcionar dicha nutrición de manera individualizada (49).

La primera opción de alimentación para todos los recién nacidos es la leche materna, sean término o prematuro (50). La lactancia materna tiene numerosos beneficios para el bebé, para la madre y para el vínculo entre ambos. La nutrición exclusiva con leche materna a los bebés prematuros mejora el crecimiento y el desarrollo neurológico cuando se evalúan a los 18 meses de vida. Asimismo, la lactancia materna se relaciona con el incremento de materia blanca a corto y mediano plazo, el aumento de la capacidad cognitiva y las defensas (45).

Los bebés prematuros presentan desproporción en su crecimiento, caracterizado por la disminución de talla, la masa libre de grasa y el retraso en el neurodesarrollo (51). El consumo de proteínas juega un papel importante en la acumulación de masa libre de grasa, la neurogénesis y la diferenciación neuronal, además de ser benéfico para su crecimiento, en especial para la ganancia de peso (52). Existe evidencia (53,54) de que los bebés prematuros con muy bajo peso al nacer que se les brindan proteínas durante un periodo prolongado logran aproximarse al crecimiento de un feto normal, y mejoran su neurodesarrollo a largo plazo.

Una nutrición adecuada disminuye el retraso del crecimiento postnatal de la cabeza, además el aumento de la ingesta de proteínas y lípidos en prematuros beneficia la altura y el desarrollo de la cabeza. (55) En muchas ocasiones es insuficiente la ingesta de nutrientes en bebés prematuros con bajo peso al nacer debido a las altas demandas energéticas que ellos necesitan y a la poca tolerancia que presentan. El déficit neurológico se relaciona con dicha carencia de nutrientes (45).

LESIONES EN EL DESARROLLO DEL CEREBRO PREMATURO

De todos los problemas en la medicina neonatal, la lesión cerebral en el bebé prematuro es de particular importancia por lo que es vital atenderlo, y sobre todo, prevenirlo. La lesión cerebral en el bebé prematuro incluye una variedad de lesiones neuropatológicas, incluyendo leucomalacia periventricular acompañada frecuentemente de lesión neuronal/axonal asociada; hemorragia intraventricular de la matriz germinal (especialmente con infarto hemorrágico periventricular); hidrocefalia posthemorrágica y varios patrones de lesión neuronal (56). Dicha lesión tiene efectos graves y diversos en el desarrollo cerebral, dichos efectos son, probablemente, más significativos que la pérdida de tejido (57).

La importancia de la lesión cerebral en el bebé prematuro se al hecho de que el 1.5% de los más de 4 millones de nacidos vivos en los Estados Unidos (aproximadamente 63,000 bebés) nacen cada año con un peso muy bajo al nacer (PMBN; 1500 g) (58). Los estudios de neuroimagen indican que la leucomalacia en sus diversas formas es la lesión más común y ocurre en el 50% o más de los niños con PMBN (59). La tasa de supervivencia de los niños prematuros ha ido en aumento debido a los avances médicos y tecnológicos, no obstante, se estima que aproximadamente el 25-50% de ellos tendrán dificultades académicas debido a problemas conductuales, atencionales, socialización y déficits cognitivos, y el 10% tendrán déficits motores mayores como la parálisis cerebral (60).

Por lo tanto, los déficits cognitivos sin déficit motores mayores (habilidades de lenguaje, aprendizaje, funciones ejecutivas o habilidades sociales deterioradas) son ahora las secuelas dominantes del neurodesarrollo en los sobrevivientes de nacimiento prematuro lo que resulta que cada vez sea más importante la discapacidad que presentan estos bebés (56,61). En los recién nacidos con peso al nacer de 1000 g, las tasas de supervivencia están cerca del 70%, pero más del 50% de ellos presentan una discapacidad posterior, consecuentemente, la lesión inicial en la población muy prematura ocurre en un período en la interfaz del segundo y tercer trimestre de la gestación y un corto periodo después de ello (56). Existen cambios en el sistema nervioso de los prematuros observándose extrema somnolencia, disminución de reflejos e incoordinación de los mismos, movimientos lentos, fuerza muscular disminuida, termorregulación ineficaz y alteraciones metabólicas que pueden llevar a la acidosis e hipoglucemia (62).

El desarrollo del suministro vascular a la sustancia blanca cerebral consiste en las arterias de penetración larga y corta. Las porciones distales de estos vasos no están completamente desarrollados en el lactante prematuro, por lo tanto, con la disminución del flujo sanguíneo cerebral, estas áreas estarían sujetas a isquemia severa. Asimismo, las arterias de penetración corta no se desarrollan en su totalidad hasta que la corteza cerebral se termina de desarrollar en el postérmino. Por lo tanto, debido a la disminución del flujo cerebral se esperaría isquemia moderada y pérdida de células precursoras de oligodendrocitos (Figura 1 (57)).

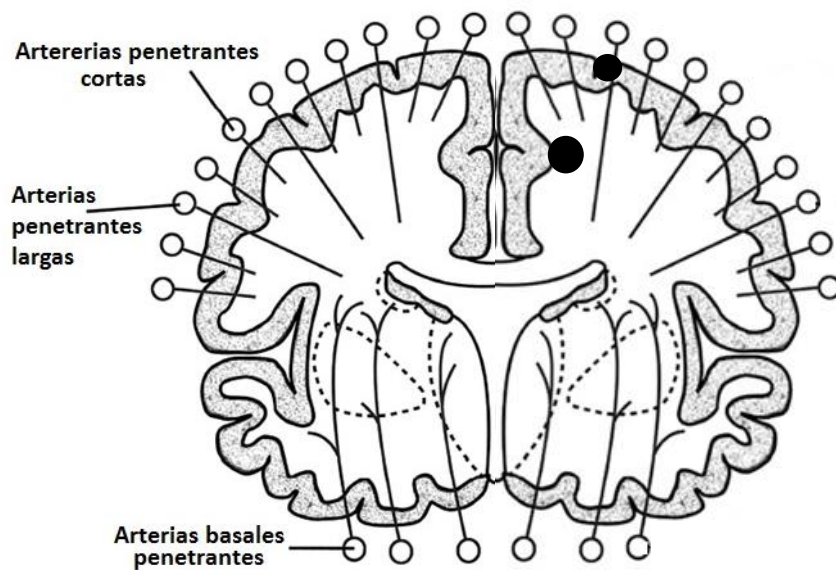


Figura 1. Representación esquemática de la sección coronal del cerebro mostrando en el hemisferio derecho el suministro vascular cerebral y en el hemisferio izquierdo la lesión de las arterias en el prematuro (representado en círculos negros). Las arterias de penetración larga y corta suministran la sustancia blanca cerebral, como se muestra. Modificada de Volpe J. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. Pediatric Research. 2001 Noviembre ; 50(5).

Se ha demostrado con tomografía por emisión de positrones que el flujo sanguíneo cerebral en los recién nacidos prematuros es extremadamente bajo y los valores muy bajos de flujo sanguíneo a la sustancia blanca cerebral en los prematuros sugieren que hay un margen mínimo de seguridad para el flujo sanguíneo a dicha zona (63). Los bebés prematuros clínicamente estables parecen menos propensos a presentar esta aparente falta de autorregulación cerebrovascular, sin embargo, dicha autorregulación se encuentra ausente incluso en los recién nacidos sanos. Inclusive con la autorregulación cerebral intacta, existen fluctuaciones de la tensión arterial debido a la dilatación de la arteria por disminución de presión sanguínea y la constricción de la arteria por aumento de la presión sanguínea (62,64).

En un estudio de Papile y colaboradores (65) realizado en corderos prematuros se sugiere que durante la maduración de la autorregulación cerebrovascular hay una fase temprana en la que el rango de presión sanguínea sobre el cual se mantiene constante es estrecho y la presión arterial normal está cerca de la pendiente descendente de la curva de autorregulación. Tal situación provocaría que incluso el bebé prematuro con un grado de autorregulación intacta sea vulnerable a disminuciones modestas en la presión arterial (57,66).

Las lesiones en el cerebro prematuro (la LPV así como la lesión neuronal/axonal) se producen durante un período de eventos extraordinariamente rápidos y complejos en el desarrollo del cerebro humano (59). Los eventos de desarrollo del cerebro humano entre las 24 y 40 semanas involucran, específicamente en materia blanca cerebral: pre-OL, axones, microglia y neuronas (subplaca y neuronas GABAérgicas de migración tardía); dos zonas proliferativas: la zona subventricular cerebral dorsal y el epitelio germinativo ventral de la eminencia ganglionar; y estructuras neuronales clave: tálamo, corteza cerebral y ganglios basales (67). Debido a la rapidez y complejidad de estos eventos de desarrollo, se postula que son vulnerables a insultos endógenos y exógenos.

Los pre-oligodendrocitos (pre-OL) son células premielinizantes que se diferenciarán tempranamente en oligodendrocitos (OL) las cuales son las células mielinizantes del sistema nervioso central (59). Dichas células pasan por un proceso altamente regulado que involucra: migración, proliferación, diferenciación y mielinización. Las etapas de maduración de los OL son: células precursoras de oligodendrocitos (OPC), pre-oligodendrocitos, OL inmaduros y OL maduros o mielinizantes (Figura 2) (68). Los OPC se van a diferenciar para dar lugar a los pre-OL los cuales presentan procesos cortos multipolares y están presentes de forma predominantes en la materia blanca cerebral humana de 24 a 40 semanas de gestación, y se encuentran en una fase de diferenciación rápida, incluido el ensanchamiento de los axones en desarrollo para la diferenciación completa de los oligodendrocitos productores de mielina, éstos últimos no abundan en materia blanca cerebral hasta después del término. Los pre-OL presentan características de maduración dependientes que los hacen especialmente vulnerables a insultos tales como la isquemia e inflamación, que conducen a la excitotoxicidad y generación de radicales libres; lo que los convierte en células muy vulnerables a daños o lesión (69).

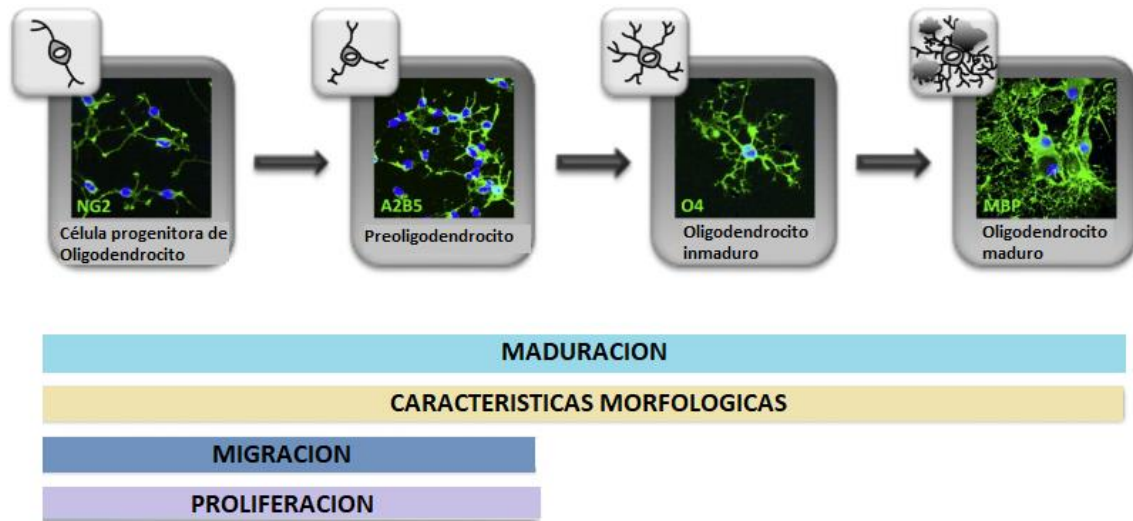


Figura 2. Fases de maduración de oligodendrocitos hacia el linaje oligodendroglial: células progenitoras de oligodendrocitos, preoligodendrocitos, oligodendrocitos inmaduros y oligodendrocitos maduros. La primera fase comienza con los OPCs los cuales inician con la migración y proliferación, una vez iniciada la diferenciación van perdiendo esta capacidad al mismo tiempo que cambian su morfología bipolar. La segunda fase corresponde a la formación de pre-OL los cuales poseen mayor número de ramificaciones cortas. En la tercera fase los pre-OL se diferencian en oligodendrocitos inmaduros las cuales son células postmitóticas con ramificaciones largas y en la cuarta fase se forman los oligodendrocitos maduros los cuales expresan componentes de la mielina. Estas etapas son identificables de acuerdo con su morfología cada vez más compleja, el patrón de expresión de marcadores bien definidos y su capacidad para proliferar, migrar y diferenciarse. Modificada de Barateiro y Fernandes. Temporal oligodendrocyte lineage progression: In vitro models of proliferation, differentiation and myelination. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2014 Septiembre; 1843(9)

Las células de la microglía en el cerebro humano normal se vuelven prominentes en el cerebro anterior en las 16-22 semanas de gestación y alcanzan una cantidad máxima en la materia blanca cerebral en el tercer trimestre. Estas células juegan un papel muy importante en el desarrollo cerebral que involucran: apoptosis, vascularización, desarrollo axonal y mielinización. No obstante, cuando se activan las células de la microglía resultan los principales efectores de la lesión celular iniciada por la isquemia o inflamación, o incluso ambos. Estas células generan radicales libres, secretan citocinas perjudiciales e intensifican la excitotoxicidad (70). Cabe mencionar que la sobreestimulación excitatoria por glutamato es la principal causa de excitotoxicidad la cual puede provocar la muerte de células neuronales y gliales que son asociados con secuelas neurológicas, síndromes clínicos neurológicos y parálisis cerebral (71). Debido a que la microglía es particularmente abundante en la sustancia blanca cerebral normal en el tercer trimestre; se encuentran en el lugar correcto, en el momento adecuado y en grandes cantidades para provocar lesión en la sustancia blanca (pre-OL, axones, neuronas de la subplaca y de migración tardía) (56).

El desarrollo axonal junto con el crecimiento de la subplaca, es excesivo en las últimas 20 semanas de gestación. Esto significa que están involucradas las 3 categorías principales de los axones cerebrales destinados a la corteza, es decir, la proyección, la asociación y las fibras comisurales. Primeramente, estas fibras hacen sinapsis en las neuronas de la subplaca, y esperan que las

neuronas corticales se diferencien lo suficiente como para proporcionar espacio para el contacto posterior. Los axones de proyección del tálamo llegan inicialmente a la subplaca durante este período y luego ingresan en la corteza entre las 24 y 32 semanas. Las fibras comisurales y de asociación (corticocorticales) entran en la subplaca de las 24-32 semanas y luego la corteza de las 33-35 semanas (72,73).

Las neuronas de la subplaca son transitorias y se localizan debajo de la placa cortical, alcanzan la curva máxima de desarrollo entre las 24-32 semanas de gestación. El desarrollo de la subplaca está estrechamente relacionado con el desarrollo de la corteza cerebral (guía axonal para los estímulos aferentes, facilita la organización de corteza y la sinapsis), las estructuras subcorticales (como el tálamo) y los axones (proyección, comisura y asociación) (67,73).

A través de las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) en prematuros se han encontrado dos características del desarrollo cortical cerebral: aumenta cuatro veces el volumen cortical cerebral desde 28 a 40 semanas posteriores a la concepción y hay incrementos exagerados y paralelos en la superficie cortical y el desarrollo del giro (74). La mayoría de las neuronas corticales migran tempranamente desde las zonas proliferativas ventriculares y subventriculares, principalmente a capas corticales más profundas, antes de las 24 semanas de gestación (59,67).

Las sinapsis aparecen a partir de las 24-32 semanas de gestación, en esta placa cortical profunda, los axones talamocorticales salen de la placa secundaria y entran en la corteza. El aumento exagerado en el volumen cortical cerebral se debe a la aceleración en la diferenciación dendrítica en la corteza y a los terminales axónicos aferentes de las fibras talámicas, comisurias y de asociación que entran en la corteza después de la sinapsis en las neuronas subplaca (72).

A principios de los años noventa, con la ayuda de la exploración por IRM, fue evidente que la lesión de la sustancia blanca cerebral es la patología dominante de la prematuridad. En los últimos años, con el uso de metodologías de resonancia magnética más avanzadas se demostró que la lesión de la sustancia blanca cerebral está acompañada por alteraciones de estructuras de materia gris en el cerebro, tronco encefálico, diencefalo y cerebelo; la lesión de la sustancia blanca y sustancia gris se conoce como "encefalopatía de prematuridad " (56).

A través de la neuroimagen cerebral se ha demostrado que los prematuros presentan, en la etapa neonatal, anomalías anatómicas cerebrales como lo es la disminución de la sustancia gris de la corteza cerebral en las regiones parieto-occipitales y sensoriomotora bilateral. Así mismo, existe asimetría de la sustancia blanca en regiones parieto-occipitales. Se ha reportado que aquellos que nacieron prematuros presentan disminución de la sustancia gris en la corteza pre-motora, sensoriomotora, parieto-occipital y temporal al alcanzar la edad de 8 años (75).

El daño y alteración funcional se determina de acuerdo a la vulnerabilidad intrínseca del sistema y a los distintos tipos de células especializadas en el cerebro en desarrollo. La organización cerebral (proceso que comienza en el 5° mes gestacional y continúa desarrollándose en el periodo postnatal) y la mielinización (proceso que se acentúa en la etapa postnatal) son procesos que tienen alta susceptibilidad a sufrir daño (71).

DESARROLLO DEL TRACTO CORTICOESPINAL (TCE)

El TCE es un sistema complejo y de suma importancia en el cerebro humano para la función motora, juega un papel principal en el control cortical de la actividad de la médula espinal y es la principal vía motora para los movimientos voluntarios (76). Se le hace alusión, principalmente, a los movimientos de las extremidades distales, particularmente en actividades de la mano, es decir, desarrollo motor fino ya que requiere precisión y un reclutamiento de motoneuronas para ajustar la fuerza contráctil (77,78). De igual forma, complementa a los sistemas subcorticales y ayuda a controlar el tono postural mediante efectos excitadores directos en las motoneuronas espinales y a través de la inhibición de sinapsis de interneuronas inhibitorias, así como control cortical de la actividad de la médula espinal, es decir, control de las entradas aferentes, reflejos espinales y actividad de la neurona motora (79).

En los seres humanos, los haces que forman el sistema piramidal provienen en su mayoría de la capa V (incluyendo neuronas corticotectales y corticopontinas) de las áreas 4 y 6 de la corteza cerebral, lo que corresponde al 80% de los haces, y el 20% restante corresponde a las áreas 1, 2,3 y 5; lo que quiere decir que dicho sistema tiene origen en las cortezas fronto-parietales, incluyendo: corteza premotora, corteza premotora suplementaria, corteza somatosensorial primaria y corteza parietal (77). La corteza motora primaria se encarga de la ejecución de movimientos, el área motora suplementaria realiza la planificación y coordinación del movimiento generado internamente, la corteza premotora que planifica y coordina movimientos guiados por la vista y la corteza somatosensorial controla la información somatosensorial descendente generado por el movimiento (80). Al principio del desarrollo cerebral, las neuronas corticoespinales se distribuyen en los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal. Sin embargo, más adelante en el desarrollo, como resultado de la eliminación de las ramas axónicas que se proyectan hacia la médula espinal desde otras áreas corticales, la distribución está restringida a los lóbulos parietales anterior y posterior (81).

Actualmente se conoce el origen del TCE debido a un estudio realizado con ITD en el año 2009 por Kumar y colaboradores (82), donde se reportó que el TCE se origina en un 71.4% de la circunvolución precentral y postcentral, en un 19% del giro precentral y un 7.1% del giro postcentral, sin embargo, el TCE puede verse originado exclusivamente en el giro precentral en niños pequeños y en giros precentrales y postcentrales en niños mayores. En otro estudio realizado por Seo y Jang con adultos sanos en el 2013 (83) se reportó, que el TCE se origina en un 36.9% de la corteza motora primaria, 31.7% de la corteza somatosensorial, 24.7% del área motora suplementaria y un 6.7% de la corteza premotora. En todos los mamíferos, el TCE se origina más allá de la corteza motora primaria, lo cual apoya la teoría de que dicho tracto no solamente está involucrado en funciones motoras (84).

En su trayecto caudal, los axones del TCE emergen del neocórtex formando haces los cuales convergen en la corona radiada lateral en la mitad posterior del ventrículo lateral, los miembros inferiores se representan en la parte posterior, la cara se representa en la porción más anterior y los miembros superiores en la porción media (85). Las fibras continúan descendiendo a través del brazo posterior de la cápsula interna donde se mantiene la organización somatotópica descrita (86). Posteriormente, ingresa al mesencéfalo a través del pedúnculo cerebral; es aquí donde las fibras tienen una distribución diferente a la inicial, es decir, la cara tiene una representación medial, la

mano representación central y el pie representación lateral (87); continúan su trayecto por la porción anterior del puente de Varolio y es aquí donde las fibras que representan la mano se encuentran en una porción antero-medial y las que representan el pie se encuentran postero-lateral (88). Finalmente, llegan a la superficie ventral del bulbo raquídeo donde se integran las pirámides bulbares hasta alcanzar la porción medular; es en la porción caudal del bulbo raquídeo, justo cerca de su unión con la médula espinal que la gran mayoría de fibras se decusan pasando de una porción ventral a una posición dorsal, formando la decusación piramidal, para continuar su trayecto en el funículo dorsolateral de la medula espinal (contralateral al hemisferio de origen) (89).

Los axones corticales que se decusan en las pirámides bulbares en los seres humanos son aproximadamente del 70 al 90% de las fibras, de dicho porcentaje cerca del 50% descienden por la médula espinal formando el TCE cruzado, el otro 50% de las fibras decusadas forman el tracto corticobulbar del sistema piramidal (77). Las fibras que no decusan, continúan su trayecto a través del funículo ventral y dorso-lateral de la medula espinal ipsilateral (90,91).

El TCE se puede clasificar en tres haces nerviosos: (1) el TCE lateral cruzado, (2) el TCE lateral no cruzado y (3) TCE anterior (ventral) no cruzado o ipsilateral (92). Nathan y colaboradores (93) reportaron la existencia del TCE anterior cruzado aunque se sabe que las funciones de cada uno de ellos difieren, la función exacta de cada uno de los tractos no ha sido completamente esclarecida. Se sabe que el más grande es el TCE lateral cruzado, que ocupa del 75-90% de las fibras del TCE, se extienden caudalmente al fascículo dorsolateral del último segmento sacro después del cruce en la médula espinal (92). Su función motora consiste principalmente en controlar los músculos distales de los dedos y los pies, y los músculos proximales están controlados por el TCE anterior y el tracto cortico-reticuloespinal; el TCE tiene una mayor participación en la función motora de las extremidades superiores que las inferiores, sobre todo, mayor precisión en músculos extensores de los dedos por lo cual este tracto es imprescindible para la función de la mano (94,95).

El TCE anterior, que no decusa la médula, ocupa 5-15% de toda el TCE (96). Se desarrolla caudalmente solo al cordón torácico superior y difícilmente desciende debajo la médula espinal torácica. Se sabe que inerva principalmente los músculos proximales como la musculatura del cuello, el tronco y la parte superior proximal de las extremidades (97) y su principal función es la de participar en los ajustes posturales necesarios en el momento que los miembros del cuerpo se mueven (77). Asimismo, es una vía motora con un papel importante en la marcha y en compañía del tracto córtico-reticuloespinal controlan los músculos proximales (98). En TCE lateral no cruzado desciende dentro del funículo lateral y se encuentra de forma ventral al TCE lateral cruzado. Su función se desconoce pero se sabe que alcanza los segmentos inferiores de la médula espinal y su tamaño varía en diferentes individuos (78).

Se ha logrado explicar la ontogenia del desarrollo del TCE a través de estudios de Estimulación Magnética Transcraneal (99,100) la cual es una herramienta segura de neuroestimulación y neuromodulación cerebral, no invasiva e indolora que está basada en la capacidad de generar un campo magnético para entrar en el cráneo y originar una despolarización neuronal a causa de una corriente eléctrica secundaria (101). Las primeras proyecciones eferentes aparecen en el periodo embrionario de desarrollo cortical, de 40 a 50 días, esto sucede en regiones más extensas del córtex

que el área que finalmente vendrá a ser la corteza motora del adulto (102). Los axones corticoespinales se decusan en el bulbo raquídeo (pirámides) alrededor de las 17 semanas de edad gestacional, este es el momento en el cual existe un aumento intensivo del número de fibras del tracto piramidal (103).

Los haces del sistema piramidal llegan a la parte alta del bulbo alrededor de las 10 semanas de gestación y decusan alrededor de las semanas 16 y 17; y es a las 29 semanas de gestación que los haces del TCE logran llegar a la médula espinal en sus segmentos más caudales (77). Hacia las 24 semanas de gestación, las fibras del tracto corticoespinal alcanzan la médula espinal cervical inferior y pocas semanas después, progresan hasta lograr una extensa inervación de toda la médula espinal antes del término del embarazo, es durante el último trimestre de gestación que se establecen proyecciones corticoespinales a interneuronas y motoneuronas espinales (99). La anatomía del TCE desde la corteza hasta el tronco encefálico caudal es muy similar en todas las especies, mientras que su organización dentro de la médula espinal muestra diferencias notables (89).

Dicho suceso no quiere decir que el sistema corticoespinal es capaz de controlar el movimiento del neonato, lo que significa que, aún no es apto para el control de los movimientos hasta que existe refinamiento topográfico de sus axones (104). La actividad temprana del sistema corticoespinal tiene un papel importante en el desarrollo y modelado de centros motores espinales y de la corteza motora (105). La maduración en los monos parece ocurrir principalmente durante vida embrionaria conjunto, estas observaciones sugieren que la lateralización adecuada de las proyecciones del TCE a la médula espinal es el principal determinante de nuestra capacidad para producir movimientos asimétricos de la mano (89).

Es durante los primeros tres meses de vida post natales que existe una disminución substancial del número de axones corticoespinales (106). De igual forma, en los primeros dos años de vida, existe una reducción mayor de las proyecciones ipsilaterales que de las contralaterales, lo que significa respuestas ipsilaterales de menor amplitud, menor frecuencia y con latencias más largas en comparación de las contralaterales (107).

A diferencia de otros tractos subcorticales, el TCE contiene axones de neuronas que son formadas durante la primera mitad de la gestación (108). Las proyecciones corticoespinales tienen un desarrollo tardío en cuanto a la conectividad y mielinización a comparación de otros tractos descendientes a la médula (109). La mielinización progresa en dirección caudal (la porción craneal se mieliniza antes que la porción espinal) y comienza al final del segundo trimestre o al inicio del tercer trimestre de gestación y continúa hasta los dos años de vida (110).

El TCE es el único tracto que no se encuentra mielinizado en la médula espinal al momento de nacer (111). En el neonato, el sistema corticoespinal juega un papel limitado en el control de las extremidades, esto cambia de forma progresiva durante el desarrollo del lactante, lo que significa, aumento del control voluntario del movimiento y en movimientos precisos y refinados (112).

Martin (113) propone tres etapas de desarrollo del TCE en el cerebro humano:

- Crecimiento axonal de la neuronas de la lámina cortical V a la sustancia gris de la médula espinal durante el periodo prenatal tardío o el período posnatal temprano.
- Refinamiento de las terminaciones de la sustancia gris en la médula espinal durante el desarrollo postnatal (de 1 a 2 años después del nacimiento): crecimiento local en la materia gris de la médula espinal y eliminación de las terminales transitorias.
- Desarrollo del control motor, esto se expresa en control de extremidades distales y otros movimientos adaptativos.

Con respecto al TCE ipsilateral, se proponen dos periodos de tiempo con cambios significativos: Cambios significativos en a los dos años (amplitudes más pequeñas, latencias más largas y umbrales más altos comparados con el TCE contralateral) y; la desaparición del TCE ipsilateral a los 10 años de edad

En cuestiones de rehabilitación, la clasificación del TCE es de suma importante debido a que la comprensión de las manifestaciones neurológicas de los pacientes nos permite realizar una predicción de su recuperación y pronóstico (114). La preservación o recuperación del TCE es esencial para una buena recuperación de la discapacidad en pacientes con lesión cerebral de función motora (78,79). Se puede evaluar la madurez del tracto corticoespinal con la presencia de reflejos primitivos en lactantes, cuando estos han desaparecido durante los primeros meses postnatal es debido a su proceso de maduración (112).

Existe evidencia de que en casos con lesión cerebral congénita o perinatal, como parálisis cerebral hemipléjica, el TCE ipsilateral de la corteza motora no afectado se refuerza para la recuperación motora. Sin embargo, aún se sabe poco sobre el tiempo exacto de la lesión cerebral y cuando el TCE ipsilateral puede atribuirse el refuerzo o desinhibición (78). Es muy frecuente la lesión de la vía corticoespinal debido que viaja a lo largo de todo el encéfalo y la médula espinal (115).

Hasta ahora se ha encontrado escasa evidencia bibliográfica que respalde la teoría sobre si otros tractos pueden llegar a sustituir la función de un TCE con lesión. Se ha sugerido el TCE anterior y tracto córtico-reticuloespinal como una vía de recuperación motora desde la corteza motora no afectada hasta las extremidades afectadas, después de la lesión del TCE lateral no cruzado (116,117). El conocimiento anatómico del TCE permitirá una mejor comprensión de las lesiones que lo involucran y por lo tanto, una intervención adecuada.

ESTUDIOS DE IMAGEN Y TRACTOGRAFÍA POR TENSOR DE DIFUSIÓN

En 1827, el botánico escocés llamado Robert Brown, investigaba una suspensión de partículas de polen (*Pulchella clarkia*) y observó en el microscopio que las partículas tenían un movimiento caótico y continuo al que se llamó movimiento Browniano o difusión molecular (118). Este fenómeno se refiere al movimiento aleatorio que se puede observar en algunas partículas nanoscópicas que se encuentran en un medio fluido; esto sucede debido a que la superficie de dichas partículas es bombardeada constantemente por las moléculas del fluido sometidas a una agitación térmica; dicho bombardeo no es uniforme a escala atómica y sufre una diferencia estadísticamente importante. (119)

Las imágenes con tensor de difusión (ITD) son un método de resonancia magnética (RM) que evalúa y cuantifica la conectividad cerebral y la integridad estructural a través de los movimientos térmicos aleatorios de los protones de agua en los tejidos (120). La difusión es la distribución en un disolvente de partículas homogéneas; es un proceso que no demanda aporte energético y es común en el intercambio molecular. Cabe resaltar que la difusión no implica movimientos de rotación o vibración, sólo concierne a los movimientos de traslación molecular (121). De igual forma, se sabe que la difusión es eficiente en movimientos moleculares de corta distancia e ineficiente en aquellos de larga distancia (122).

La difusión depende de varios factores como lo son la viscosidad, el peso molecular, temperatura, organización intra axonal, densidad de la fibra, paquete neuroglial, grado de mielinización, diámetro individual de la fibra, variación en la orientación de los tractos de sustancia blanca y las interrelaciones moleculares; lo que implica que la difusión se ve obstaculizada incluso en tractos no mielinizados (121,123). Cuando la difusión de las moléculas de agua es igual en todas las direcciones se denomina difusión isotrópica (parámetro 0). Cuando esta difusión difiere en distintas direcciones se conoce como difusión anisotrópica (parámetro 1). La difusión isotrópica sucede en el líquido cefalorraquídeo intraventricular y la anisotrópica en estructuras de sustancia blanca cerebral donde existe barreras como la densidad y diámetro de los axones, la mielina y la integridad de la membrana axonal (123).

Para comprobar y analizar la dirección de la difusión en cada voxel, es necesario el uso de imágenes por tensor de difusión (ITD), el cual se define como imágenes obtenidas a través de un constructo matemático que representa en un espacio tridimensional las propiedades de un volumen elipsoidal durante un tiempo limitado (121,123). La tractografía es la representación tridimensional de las ITD usando la dirección del movimiento en cada uno de los voxels, es un complemento de la imagen de resonancia magnética convencional y la única técnica no invasiva que permite la disección de las fibras de la sustancia blanca *in vivo*. Con ello se pueden estudiar las fibras comisurales, de asociación y de proyección. Esto se puede graficar por medio de un mapa paramétrico coloreado (MPC) de la sustancia blanca que se adquiere a partir de la dirección del desplazamiento de las moléculas del agua a través de los tractos de sustancia blanca. El eje "X" se representa con color rojo para tractos

comisurales, el “Y” en color verde para fibras de conexión interlobar y el “Z” en color azul para fibras de proyección (121,122).

Para su obtención, se requieren definir las Regiones de Interés (ROI por sus siglas en inglés) del tracto a estudiar y se analizarán las imágenes planares (axiales, coronales y sagitales) usando la Biblioteca de software de resonancia magnética del cerebro de Oxford FSL en conjunto con el software Mrtrix versión 2012 donde se realiza el procesamiento de las imágenes y su estimación de respuesta así como las reconstrucciones tridimensionales del haz a estudiar. La reconstrucción puede verse afectada debido el ruido al adquirirlas o el cruce de fibras intravóxel, inclusive puede llegar a crear fibras ficticias (121). Las propiedades microestructurales de la sustancia blanca a menudo se describen mediante métricas de difusión cuantitativa derivadas de ITD: Anisotropía Fraccional (AF), Coeficiente Aparente de Difusión (CAD), Difusividad Radial (DR), Difusividad axial (DA). Estas medidas pueden reflejar los cambios morfológicos tempranos en la materia blanca y proporcionar información acerca de las propiedades del tracto tales como contenido de agua, cualidades de fibra, premielinización y etapas de mielinización (124).

La AF es una medida cuantitativa, sin unidades, que refleja el grado de difusión anisotrópica, y el CAD refleja la difusividad real del tejido propiamente y la perfusión que se genera en la microcirculación (12,125). En cambio, la DA mide la difusión del agua paralela a los axones, lo que revela el estado axonal, y la DR evalúa la difusión del agua perpendicular a las fibras, y puede evaluar los cambios de mielina (126).

Valores altos de AF se observan cuando la sustancia blanca está altamente organizada. En contraste con el AF, los valores del CAD son bajos en regiones sin restricción de difusión y mayores en regiones donde existe restricción de difusión por una alta celularidad (119). El aumento de la AF y disminución del CAD son asociados con una mejor organización, (pre) mielinización y disminución del contenido de agua. Asimismo, los valores bajos de DR reflejan un buen estado en la mielina de los axones, en cambio, valores bajos de DA reflejan aumento de la integridad axonal (125,126).

A medida que la sustancia blanca madura, las fibras del axón se vuelven cada vez más cohesivas, es decir, el contenido de agua disminuye y comienza la mielinización (59). Los cambios en la citoarquitectura limitan la libre difusión del agua a lo largo de direcciones perpendiculares a las fibras del axón, haciendo que aumenten los valores de AF y disminuyan los valores del CAD (127). Los tractos de materia blanca en los hemisferios cerebrales del cerebro prematuro no están mielinizados, a excepción de algunos de maduración temprana, como el TCE cuando el bebé se acerca a la edad equivalente a término. Dicho tracto, muestra una maduración más temprana (medida AF) pero crecimiento volumétrico más lento en comparación con las fibras callosas (128).

La sustancia blanca sufre cambios dramáticos durante los primeros años de vida. Antes del término, se puede observar el incremento rápido y lineal de los valores de AF en la sustancia blanca. Estos cambios dramáticos continúan más allá de la edad equivalente al término, de modo que, al año de edad, los bebés nacidos a término están cercanos a completar la maduración de la materia blanca. Después del primer año de edad, la tasa de cambio de anisotropía presenta cambios graduales en AF que continúan hasta la adolescencia (13).

Los bebés prematuros muestran retraso en la maduración de la sustancia blanca en comparación con controles nacidos a término (129). La anisotropía aumenta en la sustancia blanca con el aumento de la edad gestacional durante el desarrollo de los prematuros. Sin embargo, en recién nacidos prematuros con lesión en la sustancia blanca, estas tendencias de maduración en la anisotropía pueden estar disminuidas o incluso revertidas (128). Se ha demostrado que la reducción en los valores de anisotropía de la sustancia blanca en el periodo infantil puede predecir el desarrollo neurológico en la vida posterior. Una disminución en el volumen del tracto y valores bajos de AF en fibras callosas en la edad equivalente a término se asocian con deterioro cognitivo a los dos años de edad (130). Del mismo modo, las anomalías en la anisotropía dentro de la cápsula interna y el tracto corticoespinal son indicativos de deficiencias motoras en la vida posterior (131).

Hyun (132) estudió la relación entre la condición del TCE menos afectado y la función motora en pediátricos hemipléjicos (por lesión pre o perinatal) comparada con pediátricos con buen desarrollo motor. A través del uso de ITD, se encontró que aumentó significativamente el número de fibras del tracto y disminuyeron significativamente los valores de AF en hemisferio menos afectado. Estos hallazgos sugieren que existe relación entre la función motora deficiente en pacientes hemipléjicos y los valores de AF.

En un estudio (133) realizado en adolescentes que al nacer presentaron bajo peso, se encontraron valores reducidos de AF en la cápsula interna y externa, cuerpo calloso y fascículo superior, medio superior e inferior. Se encontró que los valores bajos de AF en dichas estructuras, se asocian a dificultades con la percepción, desarrollo cognitivo, desarrollo motor y salud mental. Estas conclusiones indican que la lesión perinatal de los tractos de sustancia blanca persiste con importancia clínica en la adolescencia.

DESNUTRICIÓN Y NEURODESARROLLO

La desnutrición es uno de los principales problemas de la población infantil mexicana en niños menores de 5 años; es un importante problema internacional de salud pública y su efecto está bien establecido con respecto al rendimiento, la salud y la supervivencia humana (134,135). La desnutrición se define como el estado patológico sistémico, inespecífico y reversible en potencia derivado de la utilización deficiente de los nutrimentos por las células del organismo que se ve acompañada de varias manifestaciones clínicas relacionadas con distintos factores ecológicos, y se manifiesta con diferentes grados de intensidad (136).

En los últimos 20 años se ha observado una disminución en los diferentes tipos de desnutrición infantil mexicana, sin embargo, la prevalencia de baja talla sigue siendo un problema de salud pública de nuestro país en niños menores de 5 años (134). A pesar del crecimiento económico de los países en desarrollo en los últimos años, aún se observa una alta prevalencia de desnutrición, particularmente en el retraso en el crecimiento. En los países en desarrollo, la desnutrición, con el diferente espectro de enfermedades que comprende, es altamente prevalente, compromete el

crecimiento y desarrollo del niño y contribuye significativamente a la muerte prematura de los niños (135,137).

México ha logrado un desarrollo en cuanto al combate a la de desnutrición debido a que en los últimos 20 años se ha observado una disminución en los distintos tipos de desnutrición infantil, sin embargo, aún hay áreas del país donde es prevalente su existencia por lo tanto continúa siendo un problema de salud pública que el Estado debe atender debido a sus efectos negativos en la salud y en el desarrollo de múltiples capacidades (138,139). La nutrición está profundamente relacionada el crecimiento, puede presentarse con la disminución (balance negativo), mantenimiento (balance neutro) o el incremento (balance positivo) de la masa y del volumen del organismo, así como por el ajuste de las necesidades del cambio de forma, función y composición corporal. Cualquiera que sea el motivo que genere un balance negativo, no debe mantenerse por mucho tiempo debido a que las disfunciones orgánicas que ocasionan no son compatibles con la vida (136).

La desnutrición, especialmente entre los niños menores de 5 años, depende de varios factores como la situación económica, el nivel de educación, condiciones de salud y atención, las condiciones climáticas y estación del año, modo de alimentación, costumbres culturales y religiosas, prácticas de lactancia, condiciones experimentadas en el útero, exposición a contaminantes ambientales (tabaco, plomo, etc.), prevalencia de enfermedad infecciosa, la existencia y la efectividad de los programas de nutrición y la calidad de los servicios de salud (135). El crecimiento de los niños menores de cinco años es sorprendentemente similar, independientemente de su diversidad étnica (genética) por lo cual, en la mayoría de los casos, el crecimiento no está relacionada con la genética sino con factores ambientales (140).

La edad de mayor vulnerabilidad para el crecimiento y desarrollo en los niños corresponde durante los primeros cinco años. La desnutrición crónica (retraso del crecimiento) durante este período, especialmente en los primeros dos años de vida, puede llevar a efectos adversos irreversibles con importantes consecuencias para la salud en etapas posteriores de la vida, aunque estudios recientes apuntan a una recuperación de altura (parcial) después de dos años y particularmente en el período de crecimiento de la pubertad; sin embargo, el retraso en el crecimiento ha sido el principal problema de desnutrición durante los últimos años (135,140). Se debe buscar una nutrición y crecimiento óptimo en los primeros dos años de edad debido a que el retraso del crecimiento y el aumento de peso de forma no controlado aumentan las posibilidades de padecer distintos problemas de salud como el sobrepeso, enfermedades coronarias, hipertensión, diabetes tipo II, infartos, entre otras (9).

La desnutrición perjudica las funciones celulares de forma gradual, afectándose primeramente el depósito de nutrientes y consecutivamente la reproducción, el desarrollo, la capacidad de responder al estrés, el metabolismo energético, los mecanismos que comunican y regulan las células (intra e intercelular) y, posteriormente, la producción de temperatura, que causa un estado de catabolismo que si no se soluciona a tiempo lleva a la destrucción del sujeto (136,141).

Existen cuatro mecanismos que pueden afectarse:

1. Falla de aporte energético (baja ingesta).
2. Alteraciones en la absorción.
3. Catabolismo excesivo.
4. Excreción exagerada.

Aquella persona que por algún motivo presente una limitación en la transformación de alimentos logrará conservar la energía durante las primeras horas por la acumulación de glucógeno en el hígado, que contribuye con aproximadamente 900 kilocalorías. Cuando se depletan estas reservas, se concede energía a través de la gluconeogénesis a los tejidos vitales (cerebro y corazón), por medio de la oxidación de los lípidos. En el transcurso se adquiere energía; sin embargo, se liberan cuerpos cetónicos y lactato en el proceso (142).

Tan pronto como el tejido adiposo se sacrifica para mantener la energía, se continúa con la producción energética de la gluconeogénesis usando las reservas proteicas. Una vez que la alanina (aminoácido) se ha utilizado, es necesario para su liberación el catabolismo del músculo estriado. En este proceso se reduce la masa muscular y aumentan los niveles de urea hasta que la reserva corporal de aminoácidos se extingue, al llegar aquí se obtienen cambios anatómicos (136).

Gómez (143) plantea que la falla orgánica por la desnutrición se da de la siguiente manera: disminución inicial de peso, pérdida de la relación entre segmentos (superior e inferior), se detiene el aumento de talla, perímetro torácico y posteriormente cefálico. En cuestión de la función: disminución en la capacidad de lenguaje, capacidad motora y posteriormente funcional a costa de falla cardiaca y neurológica que lleva a la muerte.

Para prevenir la desnutrición infantil es indispensable que la madre tenga buena salud, nutrición y estado físico. Una mala alimentación por parte de la madre trae consigo repercusiones para la salud del lactante; se asocia con bajo peso, retraso del crecimiento y desarrollo y presencia de algún grado de desnutrición. Cabe señalar que las deficiencias nutricionales no son solamente consecuencia de una mala alimentación, las enfermedades y el estrés psicosocial pueden afectar el apetito y la absorción de nutrientes (9).

Una buena nutrición es esencial para obtener un crecimiento y desarrollo adecuado. La dieta y sus componentes intervienen en cada una de las esferas del desarrollo psicomotor incluyendo las etapas tempranas, situación que justifica la importancia del crecimiento cerebral en los dos primeros años de vida y el progreso en la mielinización (144). El déficit nutricional afecta el funcionamiento del sistema nervioso central en numerosos niveles, humanos y animales con déficit nutricional presentan cambios en el desarrollo del cerebro tanto macro-estructural como micro-estructural (145).

El peso para la edad es el indicador más sencillo, costeable y factible para un seguimiento longitudinal del estado nutricional, tomando en cuenta que en la medición se controle la variabilidad del instrumento para la medición, la del observador que lleva acabo la medición y el sujeto a medir. Es necesario contar con patrones de normalidad para diagnosticar el estado nutricional; se ha

comprobado (144) que en niños menores de cinco años no existen diferencias significativas entre los estándares de distintas regiones geográficas.

Es por ello que la Norma Oficial Mexicana utiliza las curvas de crecimiento para niños del nacimiento a los 18 años planteadas por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de Norteamérica. Las desviaciones de normalidad se realizan con respecto al peso para la edad con el uso de tablas de parámetros de referencia en el crecimiento y nutrición de niños y niñas menores de cinco años respectivamente. Donde en los niños (ambos sexos) al presentar una desviación estándar de +2 a +3 se considera un indicador de peso/edad como obesidad, de +1 a +2 sobrepeso, de +1 a -1 peso normal, de -1 a -2 desnutrición leve, de -2 a -3 desnutrición moderada y de -3 o menos desnutrición grave (144,146). Ver Anexo I.

Los nutrientes son importantes en todas las fases del desarrollo del cerebro con respecto a las neuronas y el desarrollo de la glía. Sin embargo, la insuficiencia nutricional durante los períodos prenatales tiene efectos más graves, ya que este período del desarrollo parece ser el más vulnerable y crítico (147). La desnutrición en las primeras etapas de la vida conlleva a alteraciones en el metabolismo y la morfología de las estructuras cerebrales que llevan a cabo un rol principal en funciones cerebrales superiores. Se sabe que los niños que presentan desnutrición en el primer año de vida muestran una disminución de alrededor del 13.7% del volumen intracraneal comparado con niños sin desnutrición (8). De igual manera, la desnutrición postnatal perjudica el desarrollo de las células piramidales, principalmente la creación de dendritas basilares (148).

Asimismo, disminuye la división celular en el cerebro, lo que conlleva a una reducción de la mielinización, esto demuestra una estrecha correlación entre la circunferencia craneana (indicador antropométrico que refleja el desarrollo cerebral) y el crecimiento cerebral consecuencia de una disminución de la capacidad intelectual. No obstante, se afectan los procesos tempranos organizacionales, como lo son la neurogénesis, la migración celular, la diferenciación y la arborización dendrítica (8,147).

En un estudio (149) donde se realizaron autopsias de niños fallecidos por desnutrición severa, se evidenció que mostraban menor peso cerebral, menor cantidad de proteínas, menor concentración de ADN y ARN y menor circunferencia craneana comparados con niños fallecidos por causas accidentales. Estudios (150,151) realizados en ratas para el estudio del desarrollo cerebral revelaron que en los mamíferos placentados el cuerpo caloso es el mayor sitio de fibras que vincula los hemisferios cerebrales y se conoce que la limitación nutricional durante la gestación de la rata perjudica el desarrollo del cuerpo caloso, disminuyendo significativamente el peso cerebral, modificando su asimetría y alterando las respuestas de la corteza cerebral. Sin embargo, aquellas ratas que en períodos tempranos recibieron estimulación manual, tienen cuerpos calosos de mayor tamaño y presentan mejores conductas posturales y motoras con respecto aquellos no tuvieron estimulación manual (152).

Adversidades ambientales durante los periodos prenatal, neonatal y postnatal como desnutrición, insuficiencia inmunológica y estrés aumentan la susceptibilidad y trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos durante la vida en los años futuros (153). Estudios en ratas (154) y humanos (155)

mostraron una alta morbilidad acompañada de deficiencias en el aprendizaje, la memoria y las conductas sociales. También presentan mayor predisposición a desarrollar trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, depresión, autismo, trastorno bipolar, diabetes, obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa. Otras investigaciones (156,157) en roedores mostraron que la deficiencia de proteína altera el periodo de génesis, migración, diferenciación y plasticidad neuronal durante periodos críticos del desarrollo, además de afectar la proliferación de las neuronas del hipocampo e hipotálamo y aumenta el riesgo de problemas de comportamiento.

El estrés materno prenatal, la contaminación y tóxicos afectan el desarrollo neuro-cognitivo (147). Estudios clínicos (158) (159) han reportado que la desnutrición se asocia con el retraso de funciones motoras y cognitivas como baja puntuación de coeficiente intelectual, problemas de aprendizaje y pobre desempeño escolar.

En un estudio (160) comparativo realizado para determinar el desarrollo cerebral entre grupos de escolares pobres egresados de la educación media con y sin desnutrición en el primer año de vida. En los resultados se encontró que los escolares que presentaron desnutrición mostraron un volumen encefálico de 200cc y 100cc menor comparados con los escolares no desnutridos de ambos sexos. Los escolares desnutridos también presentaron una desviación estándar más baja con respecto a la circunferencia craneana que aquéllos que no padecían de desnutrición. Asimismo, los escolares desnutridos presentaron un coeficiente intelectual 25 puntos más bajo y un rendimiento escolar que equivale a la tercera parte de aquellos escolares no desnutridos.

Lo anterior es de vital importancia debido a que los primeros dos años de vida corresponden al período de crecimiento máximo del cerebro y al finalizar el primer año de vida se consigue el 70% del peso del cerebro adulto lo que representa casi el período total de crecimiento del cerebro, por lo que la desnutrición altera la capacidad intelectual, las tasas de crecimiento, el desarrollo motor y los niveles de energía. Esto se traduce en menor desarrollo cerebral, coeficiente intelectual, rendimiento escolar y circunferencia craneana como efectos a largo plazo (8).

TERAPIA NEUROHABILITATORIA

La terapia neurohabilitatoria (TN) es un abordaje diagnóstico y terapéutico temprano que busca prevenir secuelas de lesión cerebral en recién nacidos y lactantes con riesgo de daño neurológico. Fue desarrollada por Ferenc Katona junto con un grupo multidisciplinario de neuropediatras, neurofisiólogos, fisioterapeutas y neonatólogos en Hungría hacia 1966. Sus fundamentos se basan en la plasticidad del sistema nervioso durante una etapa temprana, que posibilita revertir la instalación definitiva de lesiones, así como en la observación ontogénica del desarrollo del sistema nervioso del ser humano (161).

La TN es un entrenamiento intensivo que se lleva a cabo de manera temprana durante los primeros meses de vida postnatal que busca evitar la consolidación de secuelas de lesión cerebral, por lo cual, se recomienda en lactantes con factores de riesgo (prenatales y perinatales) que puedan tener algún daño cerebral. En las primeras semanas de vida postnatales, existe un periodo importante para

iniciar la terapia debido a la dependencia que presentan el desarrollo sensoriomotriz y la experiencia, por lo tanto, el aprovechamiento de este periodo de tiempo acompañado de la generación de estímulos precisos mejorará los resultados obtenidos para lograr a un desarrollo cercano a la normalidad. La neurohabilitación se busca minimizar la aparición de secuelas mediante repeticiones intensivas de movimientos complejos (denominados como patrones elementales sensoriomotrices) en los primeros meses de la vida extrauterina (162).

Realizar de forma repetitiva los patrones elementales sensoriomotrices (PES) estimula el buen desarrollo psicomotor y se fortifica una adecuada maduración de posturas y movimientos normales de acuerdo a la edad del lactante, buscando evitar que las conductas patológicas aparezcan o, inclusive, se instalen y así apoyar la maduración del sistema nervioso para que logre su funcionalidad a pesar de la presencia de daño cerebral (163).

Los PES son un grupo de conductas congénitas, propias del ser humano, no reflejas y que tienen por finalidad optimar la ejecución de los patrones motores, se desencadenan a través del posicionamiento de la cabeza que estimulan los laberintos provocando la activación de musculatura cervical, axial, apendicular y de sus receptores; son consideradas conductas precursoras de los movimientos de sedestación, cambios posturales, arrastre, gateo y marcha lo que llevará a una independencia y maduración motriz. De igual forma, al activarse dichos movimientos se favorece y estimula la atención debido a la relación que existe entre los sistemas auditivo, visual y vestibular mediante el contacto con el facilitador. En un inicio, las estructuras subcorticales en desarrollo controlan estos movimientos complejos pero, es a través de la repetición intensiva en los primeros meses que las estructuras corticales logren generar movimiento espontáneo y voluntario (11).

La plasticidad cerebral del recién nacido y el lactante es una parte fundamental de la TN, la cual es una propiedad intrínseca del sistema nervioso central (SNC), que refleja su capacidad de responder de forma dinámica al medio ambiente y a la experiencia mediante la modificación de los circuitos neurales que se encuentra relacionado con los procesos de desarrollo y función del cerebro. En el contexto de un desarrollo saludable, la plasticidad se considera una propiedad beneficiosa, facilitando la adaptación al cambio en respuesta a estímulos ambientales, como el aprendizaje de rutinas o algún entrenamiento específico. En estas circunstancias, la investigación ha documentado el establecimiento de nuevas conexiones neuronales, así como modificaciones en el mapeo entre la actividad neuronal y el comportamiento (164).

La plasticidad cerebral es máxima en los primeros meses de vida extrauterina y con el paso del tiempo va disminuyendo de forma gradual, por lo cual, se habla de una etapa crítica de intervención. Por lo tanto, este periodo debe aprovecharse de la mejor manera para ayudar al Sistema Nervioso a modificar y dirigir una correcta organización y con ello reducir la aparición de secuelas neurológicas (165).

Alvarado y su equipo (166) midieron los efectos de la intervención temprana realizada con Katona en niños prematuros de alto riesgo mediante pruebas clínicas, neuroconductuales y neurofisiológicas. Se realizó el examen neurológico de Amiel-Tison, la escala Bayley del comportamiento infantil y los registros de electroencefalografía (EEG) a las 42 semanas de edad

concepcional y después de 6 meses de tratamiento Katona (n = 14) y se compararon los resultados con los de un grupo de niños sin intervención temprana (n = 11). Los resultados mostraron un mejor rendimiento en los niños que recibieron terapia Katona en comparación al grupo que no recibió intervención después de 6 meses de tratamiento en las mediciones de exámenes neurológicos y conductuales. Lo cual demuestra un beneficio significativo del uso de la terapia Katona sobre aquellos que no lo recibieron.

Es debido a esto que es necesario intervenir de forma temprana con servicios multidisciplinarios brindados a los individuos desde el nacimiento hasta los primeros años de vida para promover la salud infantil, mejorar las competencias emergentes, minimizar los retrasos en el desarrollo, tratar las discapacidades existentes, prevenir el deterioro funcional y promover el funcionamiento adaptativo de los padres. Estos objetivos se logran mediante servicios individualizados de desarrollo, educación y terapia.

ANTECEDENTES

En el 2007, Skranes y colaboradores (167) estudiaron la relación entre los hallazgos clínicos y las mediciones de AF en la sustancia blanca de adolescentes prematuros con muy bajo peso al nacer. Los resultados muestran que los bajos valores de AF de varias estructuras cerebrales (capsula interna y externa, cuerpo calloso y fascículo superior, medio-superior e inferior) se asocian con la percepción, cognición, función motora y salud mental, lo que indica que la lesión perinatal de los tractos de sustancia blanca persiste con importancia clínica en la adolescencia.

En otro estudio llevado a cabo por Kim y colaboradores (168) , se reportaron los cambios microestructurales regionales en las ITD asociadas con anomalías de la sustancia blanca en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. Se encontraron que diez de estos bebés desarrollaron anomalías de la sustancia blanca asociadas con la prematurez. Cinco de diez personas con anomalías de sustancia blanca desarrollaron parálisis cerebral. Concluyeron que el DTI realizado a la edad equivalente al término muestra diferentes valores de AF en las regiones de sustancia blanca entre los bebés con o sin anomalías de sustancia blanca asociadas con la prematuridad y / o parálisis cerebral. Los bajos valores de AF de los ROI en DTI están relacionados con el desarrollo posterior de parálisis cerebral espástica en neonatos prematuros con anomalías de sustancia blanca.

En otro trabajo realizado por Li y su equipo (169), examinaron las características del desarrollo de la mielina en la materia blanca en neonatos prematuros utilizando IRM e ITD. Se obtuvieron los valores de AF y CAD con ROI en cápsula interna, núcleo lenticular, sustancia blanca cerebral frontal y occipital. Se encontró que después de una lesión cerebral, los bebés prematuros tienden a desarrollar un trastorno o retraso en la mielinización de la sustancia blanca en la extremidad posterior de la cápsula interna. En una edad gestacional corregida a término, los recién nacidos prematuros con y sin lesión cerebral tienen un grado de madurez más bajo en la sustancia blanca periventricular y la materia gris que los recién nacidos a término.

Peyton, Yang y colaboradores (170) determinaron la utilidad de la evaluación general del movimiento para predecir los resultados adversos cognitivos, del lenguaje y motores en recién nacidos prematuros e identificar marcadores de imágenes cerebrales asociados con resultados adversos y movimientos generales aberrantes. Se encontró que nueve niños tenían movimientos generales aberrantes y eran más propensos a tener resultados adversos del neurodesarrollo, en comparación con los bebés con movimientos normales. La AF resultó significativamente más baja en distintos tractos de sustancia blanca. Se concluyó que los movimientos generales aberrantes a las 10-15 semanas posttérmino se asocian con resultados adversos del desarrollo neurológico y anomalías específicas de la microestructura de la sustancia blanca para retrasos cognitivos, del lenguaje y motores.

Recientemente Beauport y colaboradores (133) realizaron un estudio en neonatos para evaluar la asociación entre la ingesta nutricional temprana en neonatos y el desarrollo cerebral a través de IRM. Se evaluó la maduración y la lesión cerebral a través de las IRM, el primer grupo recibió menor ingesta de macronutrientes comparado con el grupo 1. Se encontró que una mayor ingesta de

energía y lípidos durante las primeras 2 semanas después del nacimiento se asoció con una menor incidencia de lesiones cerebrales e inmadurez a la edad equivalente del término en neonatos prematuros.

Con respecto al desarrollo cerebral y desnutrición, el estudio realizado en ratas (8) reveló que en los mamíferos placentados con limitación nutricional durante la gestación, el cuerpo calloso se ve perjudicado en su desarrollo, disminuyendo significativamente el peso cerebral, modificando su asimetría y alterando las respuestas de la corteza cerebral. Sin embargo, aquellos que en períodos tempranos recibieron estimulación manual, tienen cuerpos callosos de mayor tamaño y presentan mejores conductas posturales y motoras con respecto aquellos no tuvieron estimulación manual.

Deoni y Burggren (171) proponen que la lactancia materna se asocia con un aumento de la capacidad cognitiva y de la materia blanca de los niños mayores de 26 meses. Se llevaron a cabo estudios a través de IRM donde se midió indirectamente la materia blanca de niños que fueron amamantados, aquellos alimentados con fórmula y los que tenían lactancia mixta. Vasu y col. (172) examinó la relación entre la nutrición de los recién nacidos prematuros (<32 semanas de gestación) y el desarrollo cerebral a través de la Resonancia Magnética. Los resultados muestran que la leche materna logra un efecto favorable sobre los vasos arteriales y el cerebro.

Las métricas de difusión cuantitativa derivadas de las ITD (AF, CAD, DR y DA) son capaces de indicar lesión de la sustancia blanca cerebral, dichos valores se pueden obtener desde edades tempranas y es posible asociarlos con el desarrollo motor. Los prematuros suelen presentar retrasos en la mielinización de la sustancia blanca cerebral y mayor prevalencia de anomalías anatómicas cerebrales, aunado a eso, la presencia de desnutrición disminuye la división celular y la reducción de mielina. Es por ello que se busca evaluar los cambios en las métricas de difusión cuantitativa que se obtuvieron antes y después de la intervención terapéutica temprana para esta población. En la actualidad, no se han realizado estudios con ITD en lactantes prematuros desnutridos en etapas tan tempranas como se muestra en el presente estudio, buscando así una intervención precoz y obtener un mejor desarrollo motor.

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El nacimiento prematuro es un problema importante para la salud pública, a pesar de las mejoras en cuanto a tecnología y conocimientos médicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales que han logrado una disminución de la mortalidad, en cuanto a la morbilidad, sigue siendo sustancial ya que involucra de manera frecuente déficits cognitivos y motores como la atención, memoria, el lenguaje, el desempeño motor y el comportamiento.

Se ha descrito que la prematurez se suele acompañar del bajo peso al nacimiento lo que puede llegar a ocasionar algún grado de desnutrición, con probabilidad de empeorar la salud neurológica del lactante debido a que las anomalías de la sustancia blanca asociadas con la prematurez son una de las causas más importantes de discapacidad neurológica que involucra un déficit motor en los recién nacidos prematuros.

La intervención a esta población suele hacerse de forma tardía debido a que en números casos, los padres o familiares comienzan a notar problemas en el desarrollo motor a edades más avanzadas o inclusive, problemas neuroconductuales en la etapa escolar. Por lo que la intervención temprana en los lactantes es de suma importancia para lograr el aprovechamiento máximo del periodo de plasticidad en los primeros meses de vida postnatal. En la actualidad, no existe evidencia científica acerca de la reorganización de la sustancia blanca en esta población con la intervención de la TN.

Por otra parte, la mielinización de los haces de fibras es una de las investigaciones más relevantes en el campo de la neurobiología humana debido a que los parámetros de ITD representan la organización temprana de los haces de fibras de sustancia blanca para vigilar la maduración cerebral y son de gran utilidad para sondear la lesión cerebral. A pesar de la valiosa información que proporciona DTI sobre la organización general y maduración de los haces de fibras, la interpretación de los cambios en una escala celular sigue siendo muy desafiante.

Aunado a lo anterior, los estudios con ITD en edades muy tempranas del desarrollo resultan complejos de llevar a cabo debido a que el cerebro del neonato se encuentra en desarrollo y aún no logra una maduración cerebral, como consecuencia, puede existir una desorganización en estructuras de sustancia blanca, así como disminución de la mielinización axonal.

JUSTIFICACIÓN

Uno de cada diez bebés nacidos es prematuro, por lo cual cerca de 15 millones de nacidos tienen esta condición, de los cuales más de un millón muere y estas cifras continúan en aumento en la mayoría de los países, siendo mayor en los países en desarrollo. La prematuridad es la causa principal de muerte perinatal, y ahora la segunda causa de la muerte después de la neumonía en niños menores de 5 años. Aquellos que sobreviven presentan mayores riesgos de problemas de salud, incluyendo alteraciones motoras y cognitivas; las tasas de secuelas neurológicas pueden afectar hasta el 40% de los mismos.

Aunado a eso, la desnutrición es uno de los principales problemas de nutrición en la población infantil mexicana en niños menores de cinco años. La desnutrición perjudica múltiples órganos y sistemas, inicia de forma gradual con la alteración de funciones celulares, afectándose primeramente el depósito de nutrientes y consecutivamente la reproducción, el desarrollo, la capacidad de responder al estrés, el metabolismo energético, los mecanismos que comunican y regulan las células (intra e intercelular) y posteriormente, la producción de temperatura, que causa un estado de catabolismo que si no se soluciona a tiempo lleva a la muerte.

Estos efectos a largo plazo en la sociedad y en el sistema de salud, así como las complicaciones en la vida posterior subrayan la importancia de abordar el parto prematuro está más allá de la supervivencia. Al ser un problema de salud pública a nivel mundial, es necesario el conocimiento de todas las posibles alteraciones relacionadas a estas circunstancias para así buscar intervenir de forma oportuna y temprana, informando a los padres de familia y el personal de salud con el fin de prevenir alteraciones futuras en el neurodesarrollo y mejorar el desarrollo cognitivo, motor y social de los lactantes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La reorganización estructural del tracto corticoespinal posterior a la terapia neurohabilitatoria durante seis meses es diferente en lactantes prematuros con desnutrición comparados con lactantes prematuros bien nutridos?

HIPÓTESIS

Los lactantes prematuros nutridos tratados con terapia neurohabilitatoria durante seis meses presentan una mejor reorganización del tracto corticoespinal con respecto a los lactantes prematuros desnutridos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la reorganización del tracto corticoespinal de lactantes prematuros desnutridos que recibieron terapia neurohabilitatoria y compararlos con los prematuros sin desnutrición.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar las métricas de difusión cuantitativa derivadas de ITD (AF, CAD, DR y DA) que sean útiles para evaluar la reorganización del tracto corticoespinal
- Clasificar a los lactantes prematuros mediante en las tablas de parámetros de referencia en el crecimiento y nutrición de niños menores de cinco años de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 10 lactantes prematuros, cinco con presencia de algún grado de desnutrición y los otros cinco contaban con un peso adecuado para la edad de acuerdo a sus evaluaciones nutricionales mensuales basadas en las tablas de parámetros de referencia en el crecimiento y nutrición de niños menores de cinco años de la Norma Oficial Mexicana. Ver Anexo I (144,146). Al pertenecer protocolo de la UIND, ambos grupos de estudio llevaron TN desde su ingreso al protocolo (2-8 semanas de edad corregida) y durante 6 meses aproximadamente (27-35 semanas de edad corregida). Dicha terapia se realizó de forma individualizada con ejercicios para estimular los PES mediante repeticiones intensivas realizadas tres veces al día con duración de 30-45 minutos por terapia las cuales se llevaron a cabo en casa y en la UIND.

Se tomó en consideración que la TN requiere gran cantidad de energía para llevarse a cabo por parte de los lactantes prematuros desnutridos por lo cual la realización de la TN es personalizada y basada en las necesidades y capacidades de cada lactante. Asimismo, se acompañó de valoraciones nutricionales mensuales para conocer el estado de salud del lactante.

Se revisaron los antecedentes neonatales, el formato de evaluación psicomotriz, estudios de RM y las evaluaciones nutricionales con el objetivo de obtener información para ser seleccionados en el presente estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Prematuro (menor de 37 SDG)
- Pertenecer al protocolo de terapia neurohabilitatoria de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo
- Haber recibido terapia neurohabilitatoria regular durante los primeros 6 meses de edad corregida
- Primera evaluación nutricia antes de los 4 meses de edad corregida
- Valoraciones nutricias regulares hasta los 8 meses de edad corregida
- Contar con algún grado de desnutrición de acuerdo a las tablas de referencia en el crecimiento y nutrición de niños y niñas menores de cinco años de la Norma Oficial Mexicana
- Contar con estudios de RM así como DTI en los primeros 8 meses de edad corregida

Criterios de Exclusión

- Infantes a término
- Evaluaciones de terapia irregulares, así como la constante inasistencia a terapia
- Primera evaluación nutricia posterior a los 4 meses de edad corregida
- Expediente de nutrición incompleto
- Infantes ingresados al protocolo antes del año 2010
- No contar con estudios de RM en los primeros 15 meses de edad corregida

Criterios de Eliminación

- Abandono del protocolo en terapia neurohabilitatoria
- Evidencia de anomalías que no permitan el análisis de la tractografía del corticoespinal (exceso de ruido, movimiento en las imágenes, número reducido de imágenes para el procesamiento, etc.)

Se realizaron tractografías del TCE de ambos hemisferios; las imágenes fueron obtenidas al momento de ingresar al protocolo de la UIND y después de haber recibido TN, que fueron realizadas entre las 2-11 y las 27-35 semanas de edad corregida respectivamente. La adquisición de imágenes fue a través de un resonador General Electric Discovery MR750 de 3.0 Teslas. La adquisición de las ITD fue con una secuencia eco planar single-shot, resolución de 1.7x1.7 x 2mm³. La matriz de la imagen fue de 128x128 con un campo de visión de 220x220mm, 50 cortes oblicuos, espesor de 2 mm, tiempo de repetición de 9200 ms, tiempo de eco de 87 ms. La difusión se codificó con un b-value de 1000mm²/s en 35 direcciones con una duración de 7 minutos aproximadamente.

Las ITD se logran graficar por medio de un mapa paramétrico coloreado (MPC) de la sustancia blanca. Se representa con color rojo para tractos comisurales, en color verde para fibras de conexión interlobar y en color azul para fibras de proyección. Es necesario el conocimiento anatómico de los tractos de sustancia blanca cerebral para una correcta interpretación debido a la complejidad de los mapas (121,122). Posteriormente, a través de distintos comandos, el software procesa la información para determinar los valores de FA, CAD, DR y DA. La tractografía, así como las ITD son técnicas dependientes de la IRM.

Las ROI se colocaron de forma manual en la unión pontomedular, y la porción anterior de la protuberancia media de ambos hemisferios cerebrales (173). Las imágenes fueron analizadas usando la Biblioteca de software de resonancia magnética del cerebro de Oxford FSL en conjunto con el software Mrtrix versión 2012 donde se realizó el procesamiento de las imágenes y su estimación de respuesta. Los valores de FA, CAD, DR y DA fueron promediados y el análisis estadístico se realizó a través del programa estadístico IBM SPSS Statics 24 para identificar la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk, para distribuciones normales se utilizó prueba T para muestras dependientes y para distribuciones no normales se utilizó U de Mann-Whitney (pruebas No Paramétrica).

Dentro de las características de la muestra (ver Tabla 1) encontramos que se estudiaron 10 lactantes prematuros, de los cuales, 5 correspondieron al género femenino y 5 al masculino. El peso al nacimiento fue de 1475 gramos en el grupo de lactantes prematuros desnutridos (grupo 1), siendo menor que el grupo de lactantes prematuros bien nutridos (grupo 2) con 1800 gramos. En cuanto a las semanas de gestación (SDG), la mediana del grupo 1 fue de 35, siendo mayor al grupo 2 con 32 semanas. En la edad en la que fue adquirida la RM inicial encontramos una media de 11.6 semanas en el grupo 1, ligeramente mejor al del grupo 2 con 11.3 semanas; para la edad de adquisición de la RM final obtuvimos una media de 32.7 semanas en el grupo 1 y de 34 semanas en el grupo 2. Se puede observar que los grupos de estudios son homogéneos, no representan diferencias

significativas en cuanto a su peso al nacimiento, semanas de gestación y edad en las que se le realizaron los estudios de Resonancia Magnética.

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

	Grupo 1 (N= 5)	Grupo 2 (N= 5)	valor P
Peso al nacer	1475 (2142.5-1000)	1800 (2215 - 1275)	0.690
SDG	35 (35-30.5)	32 (34.5 - 29.5)	0.421
Edad RM inicial	11.6 (12.1-5.55)	11.3 (15.45 - 3.15)	1
Edad RM final	32.7 (36-28.05)	34 (38.7 - 31.65)	0.548

Tabla 1. Grupo1: lactantes prematuros desnutridos; Grupo 2: lactantes prematuros bien nutridos; SDG, semanas de gestación; RM, resonancia magnética.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Las propiedades microestructurales del TCE derivadas de las ITD se describen mediante las métricas de difusión cuantitativa, es decir, la anisotropía fraccional, el coeficiente aparente de difusión, la difusividad radial y difusividad axial. En la Tabla 2 podemos observar los valores obtenidos del lóbulo izquierdo y derecho en cada una de las métricas de difusión cuantitativa del grupo 1 que representa los lactantes prematuros desnutridos y del grupo 2 que representa a los lactantes prematuros bien nutridos.

TABLAS DE RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

RM INICIAL			
Variable	GRUPO 1 (N=5)	Grupo 2 (N=5)	Valor P
AF_LD	0.288 (0.4026-0.3708)	0.389 (0.4146-0.3745)	0.690
AF_LI	0.387 (0.4134-0.3449)	0.398 (0.4233-0.3858)	0.421
CAD_LD	1.051 (1.1233-1.0271)	1.056 (1.0914-1.0082)	1.000
CAD_LI	1.025 (1.1371-1.0103)	1.058 (1.122-1.0015)	1.000
DR_LD	0.803 (0.8874-0.7888)	0.812 (0.8488-0.7763)	0.841
DR_LI	0.792 (0.9082-0.7843)	0.802 (0.8597-0.7795)	1.000
DA_LD	1.526 (1.6221-1.4869)	1.489 (1.5579-1.4536)	0.310
DA_LI	1.480 (1.601-1.4625)	1.522 (1.6705-1.4539)	0.841

RM FINAL			
Variable	GRUPO 1 (N=5)	Grupo 2 (N=5)	Valor P
AF_LD	0.433 (0.4412-0.4119)	0.450 (0.4518-0.4394)	0.032
AF_LI	0.431 (0.4357-0.4092)	0.449 (0.4691-0.4436)	0.008
CAD_LD	0.929 (0.9867-0.9028)	0.918 (0.9655-0.9102)	0.841
CAD_LI	0.948 (0.9618-0.897)	0.926 (0.985-0.8957)	0.841
DR_LD	0.684 (0.7496-0.6802)	0.684 (0.7164-0.6723)	0.69
DR_LI	0.720 (0.7337-0.6688)	0.686 (0.7113-0.6596)	0.31
DA_LD	1.421 (1.4611-1.3478)	1.393 (1.4711-1.3832)	0.841
DA_LI	1.402 (1.4189-1.3533)	1.408 (1.561-1.3675)	0.222

Tabla 2. Grupo1: lactantes prematuros desnutridos; Grupo 2: lactantes prematuros bien nutridos. AF, anisotropía fraccional; CAD, coeficiente aparente de difusión; DR, difusividad radial; DA, difusividad axial; LD, lóbulo derecho; LI, lóbulo izquierdo; RM, resonancia magnética. Se marcan en azul los valores significativos de Anisotropía Fraccional de la Resonancia Magnética final de grupos desnutridos y bien nutridos.

Se observa que los valores de las métricas de difusión cuantitativa obtenidos en los estudios de Resonancia Magnética inicial son similares en ambos grupos de estudios previos a la intervención terapéutica. Sin embargo, podemos observar que hay diferencia en los valores de AF en los estudios de Resonancia Magnética final entre los grupos de estudio con respecto los hemisferios cerebrales posterior a la intervención terapéutica, en cuanto a el CAD, la DR y DA los valores no cambiaron. Se encontraron tasas similares de cambio en el FA, CAD, DR y DA, lo que indica que los TCE izquierdos y derechos crecen y maduran a un mismo ritmo.

En los diagramas de cajas se muestran los valores de AF, de ambos hemisferios cerebrales obtenidos de los estudios de Resonancia Magnética Inicial y final en ambos grupos de estudio como se puede observar en los Diagrama 1. El diagrama nos muestra que los valores obtenidos de AF en la Resonancia Magnética inicial no existen diferencias significativas entre el lóbulo derecho y el izquierdo en ambos grupos de estudio. Sin embargo, existen diferencias significativas en los valores obtenidos de AF en la Resonancia Magnética final en ambos grupos de estudio.

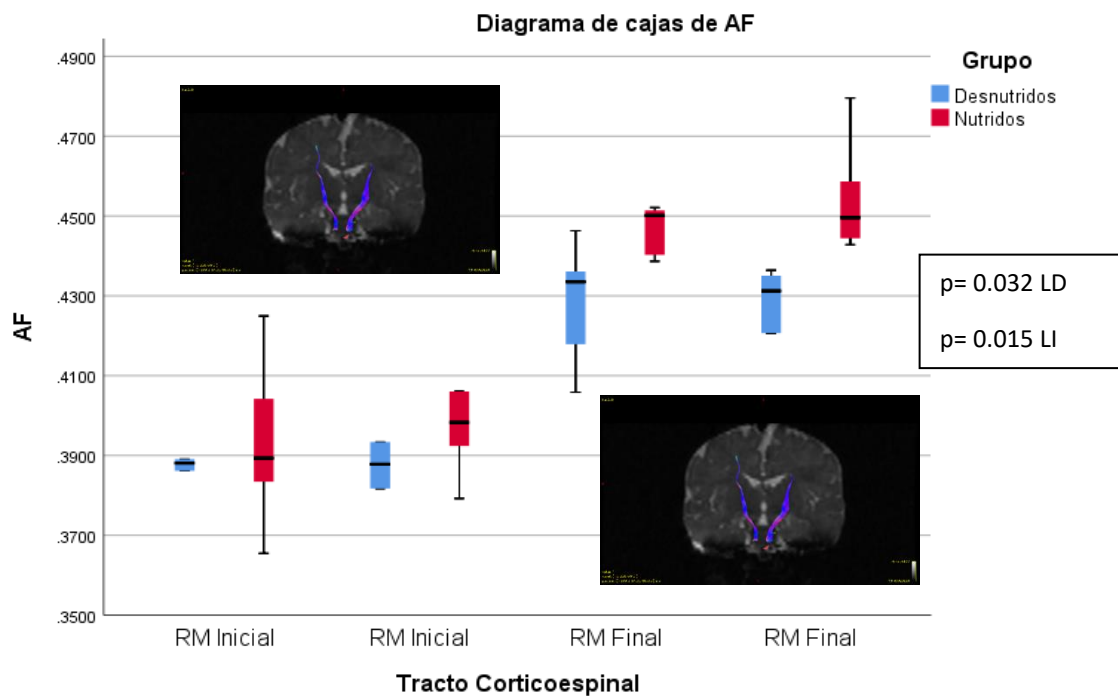


Diagrama 1. Diagrama de cajas de la Anisotropía Fraccional donde se muestran los valores de la Resonancia Magnética Inicial (lóbulo derecho e izquierdo) y la final (lóbulo derecho e izquierdo) en ambos grupos de estudio. Los valores que se muestran en el recuadro lateral derecho representan el valor de p de cada lóbulo cerebral con respecto a los valores obtenidos en la Resonancia Magnética inicial y final.

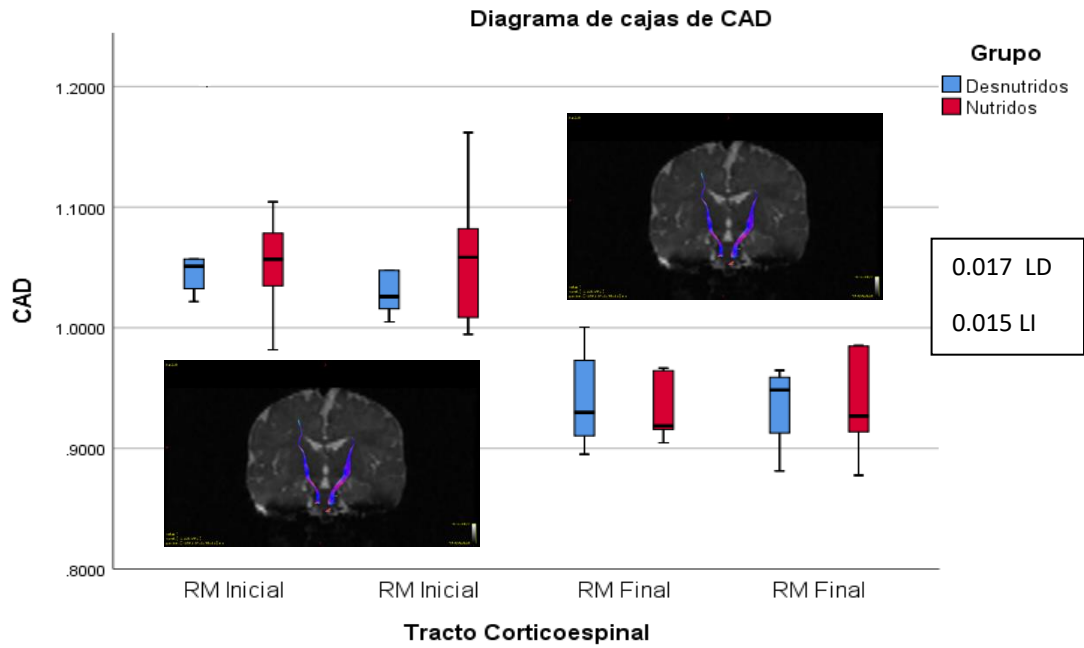


Diagrama 2. Diagrama de cajas del Coeficiente Aparente de Difusión donde se muestran los valores de la Resonancia Magnética Inicial (lóbulo derecho e izquierdo) y la final (lóbulo derecho e izquierdo) en ambos grupos de estudio. Los valores que se muestran en el recuadro lateral derecho representan el valor de p de cada lóbulo cerebral con respecto a los valores obtenidos en la Resonancia Magnética inicial y final.

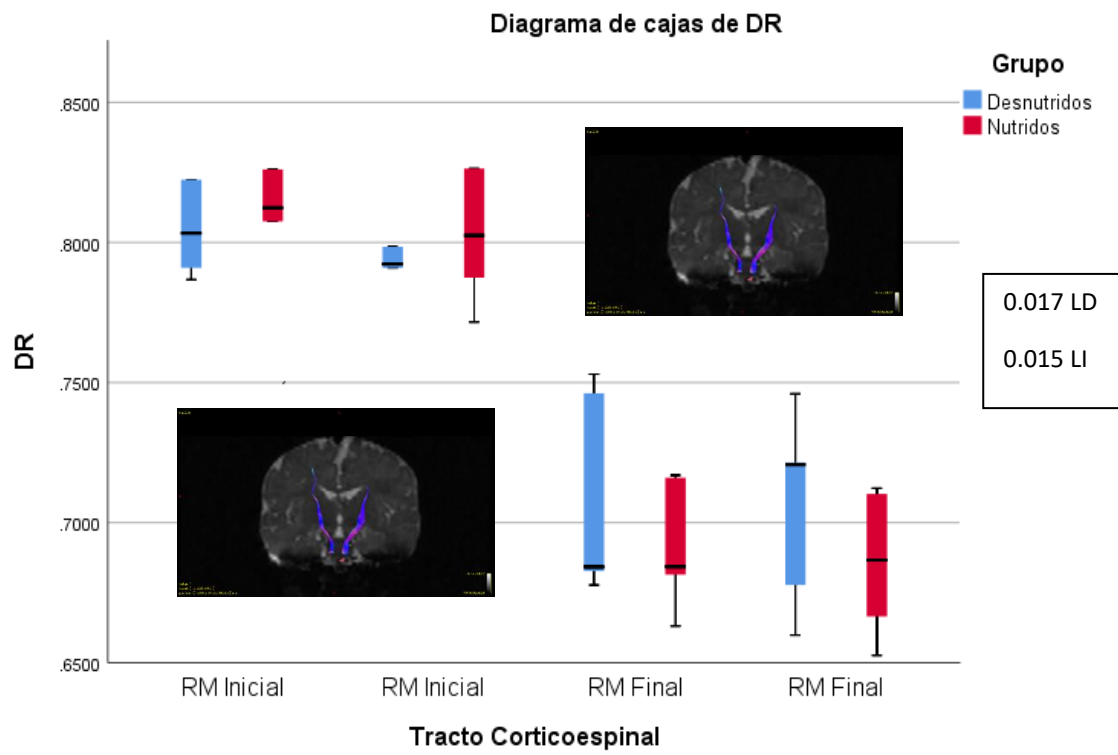


Diagrama 3. Diagrama de cajas de la Difusividad Radial donde se muestran los valores de la Resonancia Magnética Inicial (lóbulo derecho e izquierdo) y la final (lóbulo derecho e izquierdo) en ambos grupos de estudio.

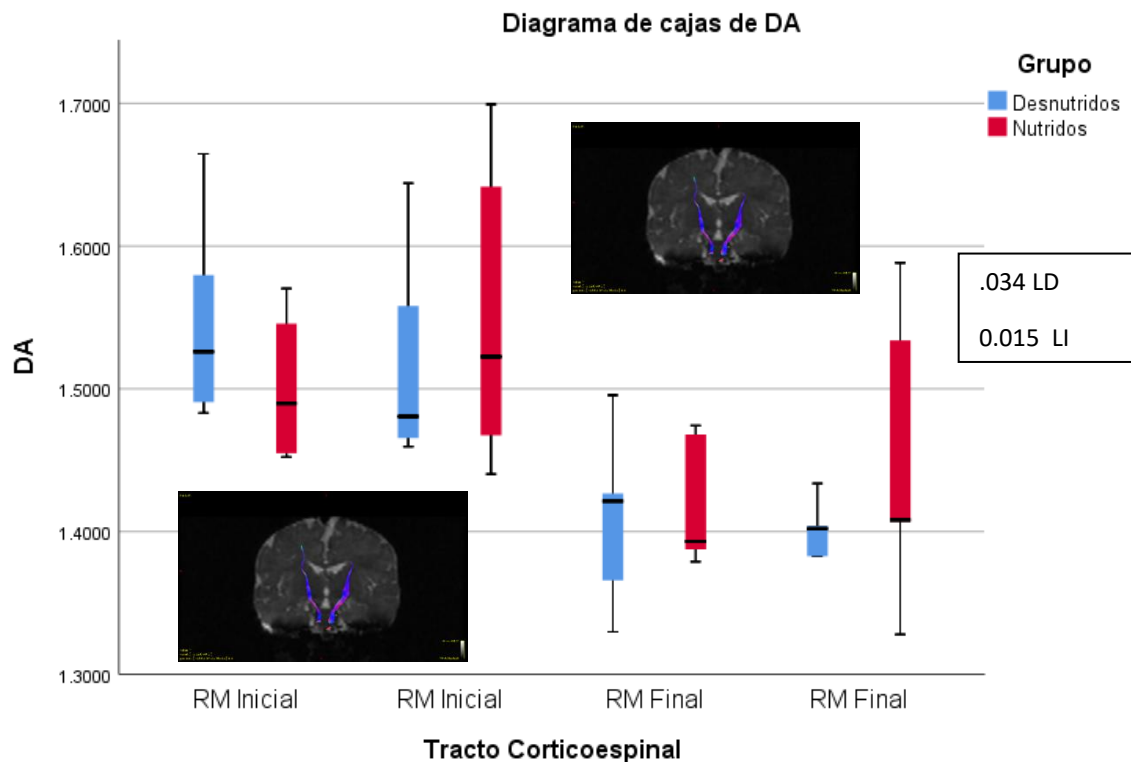


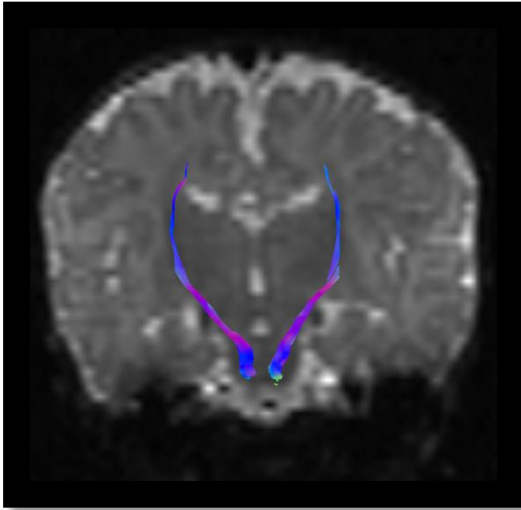
Diagrama 4. Diagrama de cajas de la Difusividad Axial donde se muestran los valores de la Resonancia Magnética Inicial (lóbulo derecho e izquierdo) y la final (lóbulo derecho e izquierdo) en ambos grupos de estudio. Los valores que se muestran en el recuadro lateral derecho representan el valor de p de cada lóbulo cerebral con respecto a los valores obtenidos en la Resonancia Magnética inicial y final.

TRACTOGRAFÍA DEL TCE COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

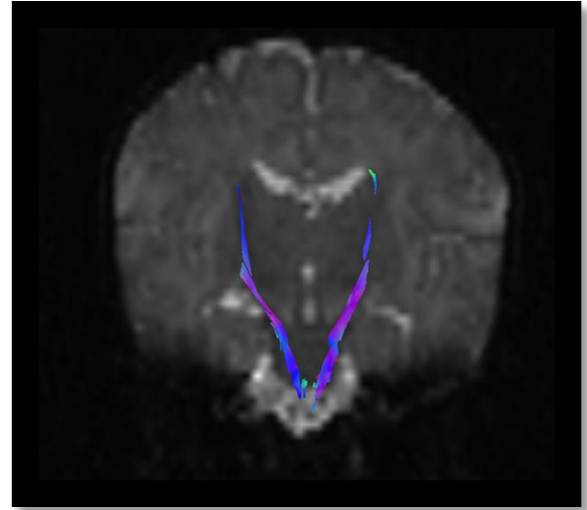
La tractografía es la representación tridimensional de las ITD usando la dirección del movimiento en cada uno de los voxels, lo que nos permite nos permitió visualizar el TCE in vivo de cada uno de los lactantes que participaron en el presente estudio.

En la Figura 1 se muestran las tractografías del TCE representadas en el mapa paramétrico coloreado. Las imágenes son de un participante de cada grupo de estudio, por lo tanto, en las imágenes del lado izquierdo se observan las tractografías obtenidas por un lactante desnutrido antes y después de recibir TN y en las imágenes del lado derecho observamos las de un lactante bien nutrido antes y después de recibir TN. A simple vista se pueden observar mayor número de fibras y conexiones corticales así como mayor grosor en las imágenes que se encuentran del lado izquierdo.

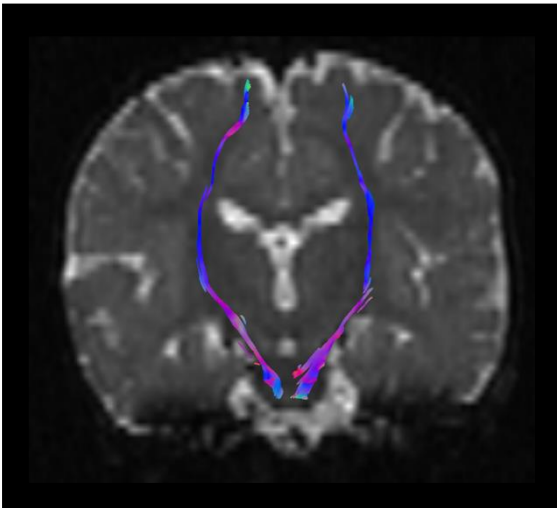
TRACTOGRAFÍA INICIAL LACTANTE DESNUTRIDO
(11 SEMANAS)



TRACTOGRAFÍA INICIAL LACTANTE BIEN NUTRIDO
(11 SEMANAS)



TRACTOGRAFÍA FINAL LACTANTE DESNUTRIDO
(32 SEMANAS)



TRACTOGRAFÍA FINAL LACTANTE BIEN NUTRIDO
(32 SEMANAS)

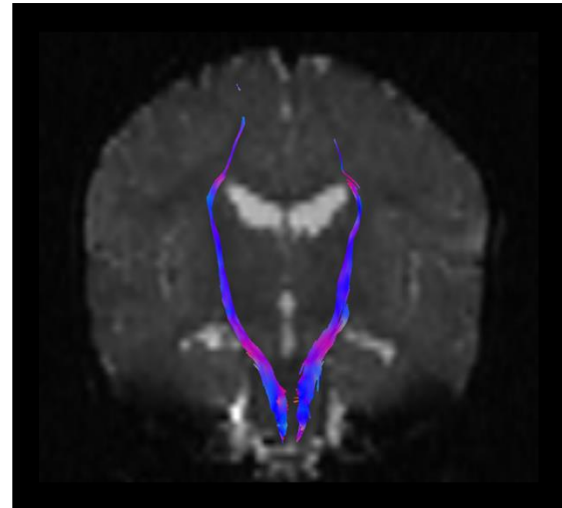


Figura 1. Tractografía representada en el mapa paramétrico coloreado corte coronal tomada de un lactante de cada uno de los grupos de estudio antes y después de recibir TN. El eje "X" se representa con color rojo para tractos comisurales, el "Y" en color verde para fibras de conexión interlobar y el "Z" en color azul para fibras de proyección. Se observan las fibras del TCE de color azul por ser fibras de proyección.

DISCUSIÓN

Las ITD nos brindan la posibilidad de realizar disecciones virtuales de distintos tractos de materia blanca en el cerebro humano vivo, es considerada una de las aplicaciones más prometedoras del tensor de difusión que requiere de un conocimiento anatómico para identificar las vías de la materia blanca en los mapas de difusión y para delinear las ROI (174). El presente trabajo estudió de forma retrospectiva longitudinal la reorganización del tracto corticoespinal a través de tractografías en lactantes prematuros desnutridos y lactantes prematuros nutridos antes y después del tratamiento neurohabilitatorio. Se obtuvieron las métricas de difusión cuantitativa las cuales son la AF, el CAD, la DR y la DA las cuales reflejan las propiedades e integridad del tracto a estudiar como el estado axonal, organización y dirección de mielina y pre-mielina (124,175).

De acuerdo a las características de la muestra se observa que los grupos de estudio son homogéneos, en la comparación entre grupos se encontró que comparando los valores de la primera RM con respecto a la segunda encontramos que AF continúan en aumento siendo un valor significativo, como se ha reportado anteriormente (119,125,126,175,176). En un estudio llevado a cabo en 2008 por Trivedi y colaboradores (177), tras seis meses después de aplicar toxina botulínica y tratamiento fisioterapéutico a niños con cuadriparesia espástica, se reportó en la ITD un aumento significativo de AF en el TCE así como una mejoría clínica en las puntuaciones motoras, esto también fue observado en los resultados del presente estudio, se encontró un aumento significativo de AF en ambos grupos de estudio con lo cual podemos inferir que existe una mejor organización y mayor unidireccionalidad en el TCE.

Los valores del CAD disminuyen en ambos grupos, sin embargo, no resultan significativos para el estudio. De igual forma, los cambios en los valores de DA y DR no resultan significativos para el estudio. Se piensa que estos resultados fueron debido a que el papel del sistema corticoespinal en el neonato es limitado y esto aumenta de forma progresiva conforme continua el proceso de mielinización hasta los dos años de edad lo que va a permitir mayor control del movimiento voluntario y movimientos más refinados y precisos (79), es decir, se requiere continuar con el estudio hasta los dos años de edad para obtener resultados más concluyentes. También se le atribuye a la existencia de la relación entre las métricas de difusión y la edad postnatal, aunque la evidencia de un efecto de la edad gestacional al nacer y la lesión de la sustancia blanca es contradictoria. Así mismo, el sexo y la lateralidad pueden desempeñar un papel importante en la relación entre las métricas de difusión y la evaluación clínica temprana (12).

Harmony y colaboradores (162), con el uso de pruebas clínicas e IRM concluyeron que la TN disminuye las secuelas neurológicas y cognitivas de los recién nacidos prematuros y a término con daño cerebral perinatal debido a los cambios plásticos que produce la repetición intensiva de la terapia. Debido a los resultados encontrados en el presente estudio, es posible que la TN provocara la mejoría en las métricas de difusión cuantitativa que se puede traducir en una disminución de las secuelas neurológicas de los recién nacidos prematuros.

Porras-Kattz y Harmony (161), se reportó que la TN puede utilizarse para el seguimiento longitudinal del neurodesarrollo del recién nacido prematuro así como también en bebés sanos como se realizó en esta investigación. Alvarado y colaboradores (166) midieron los efectos de la TN en lactantes prematuros con riesgo de daño neurológico mediante pruebas neuroconductuales, clínicas y neurofisiológicas en los cuales reportaron que existe un beneficio significativo en aquellos bebés tratados con TN durante seis meses en comparación con aquellos que no tuvieron intervención temprana. En relación al presente estudio y con los resultados obtenidos, se encontró que con la TN llevada a cabo durante seis meses existe un beneficio en los bebés prematuros que realizaron TN.

Las ITD es una herramienta que permite la estimación de la integridad del tracto de la materia blanca, sin embargo, existen dificultades en la tractografía en áreas donde existe cruce de fibras ya que la tractografía determinística no puede rastrear estas fibras en su totalidad; otra limitación del estudio es el ruido y movimiento presentes en las IMR (debido a que los bebés despertaban o se movían durante la toma de las ITD), las cuales fueron descartadas por no poder realizar el análisis en dichas imágenes. Actualmente, es escasa la evidencia científica acerca de la reorganización del TCE posterior al abordaje terapéutico en población infantil prematura desnutrida por lo cual también fue una limitante del presente estudio.

La presencia de anisotropía muy baja en la sustancia blanca pre-mielinizante y el tamaño muy pequeño de los tractos de sustancia blanca en recién nacidos prematuros presentan serios desafíos técnicos para las ITD debido a la relación señal-ruido y restricciones de resolución espacial. Hasta ahora, estas consideraciones han limitado la medición de los parámetros del tensor de difusión en las vías de proyección del TCE en la cápsula interna el cerebro prematuro en desarrollo (128). Es por ello que la realización de tractografía a través de las ITD en edades tempranas representa un reto debido a que en los primeros meses post-natales no están claramente delimitadas ciertas estructuras anatómicas cerebrales en las imágenes y los procesos de mielinización aún no concluyen lo que dificulta la localización anatómica en las imágenes y la elaboración de las tractografías. De igual forma, la obtención de la difusión requiere que el participante se mantenga inmóvil dentro del resonador.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos se pudo concluir que:

1. Debido al aumento de AF en ambos grupos de estudio podemos sugerir que existe mejor organización e integridad del TCE, probablemente potenciado por la TN y los mecanismos plásticos intrínsecos.
2. Se ha reportado que la TN mejora el desarrollo neurológico y dado que en el presente estudio se ha demostrado que los lactantes prematuros mejoran las métricas de difusión cuantitativa (AF), es posible que los efectos de la prematurez en el cerebro puedan ser anulados por la TN.
3. El tiempo de seguimiento es tal vez demasiado corto para observar los efectos del estado nutricional en los análisis realizados en las IRM.
4. Se requieren estudios con bebés de todas las edades gestacionales para dilucidar la relación entre la edad gestacional y las métricas de difusión, y para establecer la utilidad de la tractografía como herramienta predictiva

Se sugiere que el presente estudio se continúe para poder obtener una muestra mayor y realizar un seguimiento de los mismos hasta los dos años de edad, donde se cree que se podrían observar cambios significativos en las métricas de difusión cuantitativa de CAD, DA y DR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez G, Quintero L, Rodríguez D, Nieto A, Rodríguez I. Disminución del estrés del prematuro para promover su neurodesarrollo: nuevo enfoque terapéutico. *Medicina Universitaria*. 2010 Julio; 12(48).
2. Sánchez G, Quintero L, Rodríguez D, Nieto A, Isaías R. Disminución del estrés del prematuro para promover su neurodesarrollo: nuevo enfoque terapéutico. *Medicina Universitaria*. 2010 Julio; 12(48).
3. Rodríguez S, Ramos R, Hernández R. Factores de riesgo para la prematuridad. Estudio de casos y controles. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2013 Septiembre ; 81(9).
4. Arteaga M, Rendón M, Iglesias J, Bernárdez I, Ortiz F. Complicaciones por desnutrición y restricción del crecimiento intrauterino en niños prematuros. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2014 Mayo; 52(2).
5. Rüegger C, Hegglin M, Adams M, Bucher H, Network. SN. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr*. 2012 Febrero; 22(12).
6. Carbajal C, Santiago E, Quirarte GHT. Development of Emotional Face Processing in Premature and Full-Term Infants: A Quantitative EEG Study. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2017 Marzo; 48(2).
7. Bourlieu C, Ménard O, Bouzerzour K, Mandalari G, Macierzanka A, Mackie A, et al. Specificity of infant digestive conditions: some clues for developing relevant in vitro models. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2014 Mayo; 54(11).
8. Leiva B, Inzunza N, Pérez H, Castro V, Jansana J, Toro T, et al. Algunas consideraciones sobre el impacto de la desnutrición en el desarrollo cerebral, inteligencia y rendimiento escolar. *Sociedad Latinoamericana de Nutrición*. 2001 Marzo ; 51(1).
9. UNICEF. *Mejorar la Nutrición Infantil: el imperativo para el progreso mundial que es posible lograr*. Técnico. Nueva York: UNICEF, Fondo de las Naciones Unidas para la infancia; 2013. Report No.: 978-92-806-4688-7.
10. Segarra J, Lasso S, Chacón K, Segarra M, Huiracocha L. Estudio Transversal: Desnutrición, Anemia y su Relación con Factores Asociados en Niños de 6 a 59 Meses, Cuenca 2015. *Revista Médica HJCA*. 2016 Noviembre; 8(3).
11. Barrera Reséndiz JE. *Terapia neurorehabilitatoria*. In Mexico UNAd, editor.. Ciudad de México: Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial; 2015. p. 13.

12. Pannek K, Schek S, Colditz P, Boyd R, Rose S. Magnetic resonance diffusion tractography of the preterm infant brain: a systematic review. *Developmental medicine & child neurology*. 2013 Septiembre; 56(2).
13. Braga R, Roze E, Ball G, Merchant N, Tusor N, Arichi T, et al. Development of the Corticospinal and Callosal Tracts from Extremely Premature Birth up to 2 Years of Age. *PLOS ONE*. 2015 Mayo; 10(5).
14. Arzoumanian Y, Mirmiran M, Barnes P, Woolley K, Ariagno R, Moseley M, 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 Septiembre; 24(8).
15. Nader J, Andrade M, Peñaherrera C, Fernández y, Lavenant M. Diagnóstico temprano de la esclerosis concéntrica de Baló mediante tractografía por tensor de difusión: reporte de caso y revisión. *Medwave*. 2016 Marzo; 16(2).
16. Stefanou M, Lumsden D, Ashmore J, Ashkan K, LJ, Charles-Edwards G. Tensor and non-tensor tractography for the assessment of the corticospinal tract of children with motor disorders: a comparative study. *Pediatric Neuroradiology*. 2016 Octubre; 58(10).
17. Vela J, Vela J, Panta O, Sánchez V, Delgado M, Vela J. FACTORES DE RIESGO MATERNO-PERINATALES ASOCIADOS A MUERTE EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA TRATADOS CON SURFACTANTE PULMONAR EXOGENO; EN EL HOSPITAL IV VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY; ESSALUD; TRUJILLO; 2002-2012. *Revista Médica de Trujillo*. 2015; 11(1).
18. Catov J, Scifres C, Caritis S, Bertolet M, Larkin J, Parks W. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017 Abril; 4(216).
19. Gómez M, Danglot C, Aceves M. Clasificación de los niños recién nacidos (Classification of the newborns). *Revista Mexicana de Pediatría*. 2012 Febrero ; 79(1).
20. Howson E, Kinney M, Lawn J. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Reporte. Geneva: World Health Organization, Save the Children; 2012. Report No.: ISBN 978 92 4 150343 3.
21. Vilchis P, Gallardo J, Rivera M, R. A. Mortalidad perinatal: una propuesta de análisis. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2002; 70(510).
22. Fernández L, Curiel G, Delgadillo J, Salinas V. Evaluación de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales. *Perinatología y reproducción humana*. 2005 Diciembre; 19(3-4).

23. Méndez L, Martínez M, Bermúdez J. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Morbimortalidad en Recién Nacidos Prematuros. *Acta Universitaria*. 2007 Abril; 17(1).
24. Pérez R, López C, Rodríguez A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013. 2013 Agosto; 70(4).
25. Wood N, Marlow N, Costeloe K, Gibson A, Wilkinson A. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 2000 Agosto; 343(6).
26. Lawn J, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet*. 2005 Marzo; 365(9462).
27. Lawn J, Gravett M, Nunes T, Rubens C, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy and Childbirth*. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010 Febrero; 10(1).
28. Qiu X, Lodha A, Shah P, Sankaran K, Seshia M, Yee W, et al. Neonatal Outcomes of Small for Gestational Age Preterm Infants in Canada. *American Journal of Perinatology*. 2011 Febrero ; 02(29).
29. Catov J, SC, CS, BM, LJ, Parks W. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. Catov, J., Scifres, C., Caritis, S., Bertolet, M., Larkin, J. and Parks, W. (2017). Neonatal outcomes following preterm birth *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 4.
30. Do E, Green T, Prom E, Fuemmeler B. Social determinants of smoke exposure during pregnancy: Findings from waves 1 & 2 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study. *Preventive Medicine Reports*. 2018 Octubre; 12(312).
31. Goldenberg R, Gravett M, Iams J, Papageorghiou A, Waller S, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012; 2(206).
32. Perkin-Elmer.. Nacimiento prematuro, Retos y oportunidades de la predicción y la prevención. PerkinElmer, For The Better. 2009 Enero.
33. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Preterm Birth 1: Epidemiology and Causes of Preterm Birth. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2009 Marzo ; 29(1).
34. Rasmussen M, Maslova E, Halldorsson T, Olsen S. Characterization of dietary patterns in the danish national birth. *The PLOS ONE Staff*. 2014 Abril; 9(4).
35. Aguilar M, Sánchez A, Rodríguez R, Noack J, Pozo M, G L, et al. Actividad física en embarazadas y su influencia en parámetros materno fetales; revisión sistémica. *Nutrición Hospitalaria*. 2014 Julio; 30(4).

36. Kent A, Wright I, Abdel-Latif M. Mortality and Adverse Neurologic Outcomes Are Greater in Preterm Male Infants. *Pediatrics*. 2011 Enero ; 129(1).
37. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles M, De Mouzon J, Rivera L, Ancel P, Blondel B, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Human Reproduction*. 2012 Octubre ; 10(17).
38. Frondas-Chauty SL, Branger B, Gascoin G, Flamant C, Ancel P, Darmaun D, et al. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2014 Septiembre ; 99(5).
39. Blasco M, Cruz M, Cogle Y, Navarro M. Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. *Medisan*. 2018 Abril; 22(7).
40. Hovi P, Andersson S, Eriksson J, Järvenpää A, Strang S, Mäkitie O, et al. Glucose Regulation in Young Adults with Very Low Birth Weight. *New England Journal of Medicine*. 2007 Mayo ; 6(357).
41. Cassiano R, Gasparido C, Linhares M. PREMATURITY, NEONATAL HEALTH STATUS, AND LATER CHILD BEHAVIORAL/EMOTIONAL PROBLEMS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Infant Mental Health Journal*. 2016 Mayo; 37(3).
42. Mendoza L, Claros D, Mendoza L, Arias M, Peñaranda C. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2016 Agosto ; 81(4).
43. Spittle A, McGinley J, Thompson D, Clark R, FitzGerald T, Mentiplay B, et al. Motor trajectories from birth to 5 years of children born at less than 30 weeks' gestation: early predictors and functional implications. Protocol for a prospective cohort study. *Journal of Physiotherapy*. 2016 Octubre; 62(4).
44. Aguilar M. Tratado de enfermería del niño y el adolescente. Segunda ed. España: Elsevier; 2012.
45. Aguilar M, Sánchez A, Mur N, Hermoso E, Latorre J. Efecto de la nutrición sobre el crecimiento y el neurodesarrollo en el recién nacido prematuro; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2015 Noviembre; 31(2).
46. Rojas P, Pavón A, Rosso M, Losada A. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino. *Anales de Pediatría*. 2011 Septiembre; 75(3).
47. Basain J, Pacheco L, Valdés M, Miyar E, Maturell A. Duración de lactancia materna exclusiva, estado. *Revista Cubana de Pediatría*. 2015 Junio; 87(2).
48. Caballero V, Caballero I, Ruiz M, Caballero A, Muchuli Y. Factores contribuyentes al abandono de la lactancia materna exclusiva en un área de salud. *MEDISAN*. 2013 Cuba; 17(3).

49. Tudehope D. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Marzo; 162(3).
50. Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Cresi F, Di Nicola P, Raia M, et al. Donor human milk versus mother's own milk in preterm VLBWIs: a case control. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2012 Julio; 26(3).
51. Pfister K, Ramel S. Linear Growth and Neurodevelopmental Outcomes. *Clinics in Perinatology*. 2014 Junio; 41(2).
52. Lafeber H, Van de Lagemaat M, Rotteveel J, Van Weissenbruch M. Timing of nutritional interventions in very-low-birth-weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013 Agosto; 98(2).
53. Brown L, Hendrickson K, Masor M, Hay W. High-Protein formulas: evidence for use in preterm infants. *Clinics in Perinatology*. 2014 Junio; 41(2).
54. Brown L, Hendrickson K, Masor M, Hay W. High-Protein Formulas: Evidence for Use in Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*. 2014 Junio; 41(2).
55. Can E, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoglu A. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatrics International*. 2012 Diciembre; 54(6).
56. Volpe J. The Encephalopathy of Prematurity—Brain Injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2009 Diciembre ; 9(5).
57. Volpe J. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric Research*. 2001 Noviembre ; 50(5).
58. Martin J, Kung H, Mathews T, Hoyert D, Strobino D, Guyer B, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics*. 2008 Abril; 121(4).
59. Volpe J, Inder T, Darras B, De Vries L, Du Plessis A, Neil J, et al. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
60. Picard E, Del Dotto JBN. Prematurity and low birthweight. In Yeates K, Ris M, Taylor H. *The science and practice of neuropsychology: A Guilford series. Pediatric neuropsychology: Research, theory, and practice*. Nueva York : Guilford Press; 2000. p. 237-251.
61. Ritter B, Perrig W, Steinlin M, Everts R. Cognitive and behavioral aspects of executive functions in children born very preterm. *Child Neuropsychology*. 2014 Marzo; 20(2).
62. Narberhaus A, Dolores S. Trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro. *Anales de Psicología*. 2004 Diciembre; 20(2).

63. Altman D, Powers W, Perlman J, Herscovitch P, Volpe S, Volpe J. Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. *Annals of Neurology*. 1988 Agosto; 24(2).
64. Boylan G, Young K, Panerai R, Rennie J, Evans D. Dynamic Cerebral Autoregulation in Sick Newborn Infants. *Pediatric Research*. 2000 Julio; 48(1).
65. Papile L, Rudolph A, Heymann M. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatric Research*. 1985 Febrero; 19(2).
66. Szymonowicz W, Walker A, Yu V, Stewart M, Cannata J, Cussen L. Regional cerebral blood flow after hemorrhagic hypotension in the preterm, nearterm, and newborn lamb. *Pediatric Research*. 1990 Octubre; 28(4).
67. Volpe J. Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009 Febrero; 8(1).
68. Barateiro A, Fernandes A. Temporal oligodendrocyte lineage progression: In vitro models of proliferation, differentiation and myelination. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2014 Septiembre ; 1843(9).
69. Khwaja O, Volpe J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93 (F153–FF61. 2009 Enero; 9(1).
70. Billiards S, Haynes R, Folkner R, Trachtenberg F, Liu L, Volpe J, et al. Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *The Journal of Comparative Neurology*. 2006 Mayo; 497(2).
71. Romero GMI, Tello A. Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia. *Archivos de neurociencias*. 2004 Septiembre; 9(3).
72. Kostovic I, Jovanov-Milosevic N. The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2006 Diciembre; 11(6).
73. Kostovic I, Judas M. Transient patterns of cortical lamination during prenatal life: Do they have implications for treatment? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2007; 31(8).
74. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008 Febrero; 9(2).
75. Peterson B. Brain imaging studies of the anatomical. *Annals New York Academy*. 2006 Enero ; 1008(1).
76. Lemon R. Descending Pathways in Motor Control. *Annual Review of Neuroscience*. Julio 2018; 31(195).

77. Canedo A. Heterogeneidad funcional del sistema piramidal: tractos corticobulbar y corticoespinal. *Revista de Neurología*. 2003 Febrero; 36(5).
78. Jang S. The corticospinal tract from the viewpoint of brain rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2014 Marzo; 46(3).
79. García-Alix A, Quero J. Tono y fuerza muscular. Generalidades. In Santos Dd, editor. *Evaluación neurológica del recién nacido*. Madrid: Díaz de Santos, S.A.; 2012. p. 561-564.
80. Martin J. The corticospinal system: from development to motor control. *Neuroscientist*. 2005 Abril ; 11(2).
81. Oudega M, Varon S, Hagg T. Distribution of corticospinal motor neurons in the postnatal rat: quantitative evidence for massive collateral elimination and modest cell death. *The Journal of Comparative Neurology*. 1994 Septiembre; 34(7).
82. Kumar A, Juhasz C, Asano E, Sundaram S, Makki M, Chugani D, et al. Diffusion Tensor Imaging Study of the Cortical Origin and Course of the Corticospinal Tract in Healthy Children. *American Journal of Neuroradiology*. 2009 Noviembre; 30(10).
83. Seo J, Jang S. Different Characteristics of the Corticospinal Tract According to the Cerebral Origin: DTI Study. *American Journal of Neuroradiology*. 2013 Julio; 34(7).
84. Lemon R, Griffiths J. Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle & Nerve*. 2005 Septiembre; 32(3).
85. Kim J, Pope A. Somatotopically located motor fibers in corona radiata: evidence from subcortical small infarcts. *Neurology*. 2005 Abril; 64(8).
86. Han B, Hong J, Hong C, Yeo S, Lee D, Cho H, et al. Location of the corticospinal tract at the corona radiata in human brain. *Brain Research*. 2010 Abril; 1326(75).
87. Verstynen T, Jarbo K, Pathak S, Schneider W. In vivo mapping of microstructural somatotopies in the human corticospinal pathways. *Journal of Neurophysiology*. 2011 Enero ; 105(336).
88. Hong J, Son S, Jang S. Somatotopic location of corticospinal tract at pons in human brain: a diffusion tensor tractography study. *NeuroImage*. 2010 Julio; 51(3).
89. Welniarz Q, Dusart I, Roze E. The Corticospinal Tract: Evolution, Development, and Human Disorders. *Developmental Neurobiology*. 2017 Julio; 77(7).
90. Rosenzweig E, Brock J, Culbertson M, Lu P, Moseanko R, Edgerton V, et al. Extensive spinal decussation and bilateral termination of cervical corticospinal projections in rhesus monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*. 2009 Marzo ; 513(2).

91. Oudega C, Perez M. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. *The Journal of Physiology*. 2012 Agosto; 15(590).
92. Masri O. An Essay on the Human Corticospinal Tract: History, Development, Anatomy, and Connections. *Neuroanatomy*. 2011 Mayo; 10(1-4).
93. Nathan P, Smith M, P. D. The corticospinal tracts in man. Course and location of fibres at different segmental levels. *Brain*. 1990 Abril; 113(2).
94. Schaechter J, Fricker Z, Perdue K, Helmer K, Vangel M, Greve D, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Human Brain Mapping*. 2009 Noviembre; 30(11).
95. Cho H, Choi B, Chang C, Kim S, Lee J, Chang M, et al. The clinical characteristics of motor function in chronic hemiparetic stroke patients with complete corticospinal tract injury. *Neurorehabilitation*. 2012 Julio; 31(2).
96. Mendoza J, Foundas A. Clinical neuroanatomy : a neurobehavioral approach. In *Media SS&B*, editor.. Nueva York : Springer ; 2007. p. 9-11.
97. Canedo A. Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Progress in Neurobiology*. 1997 Febrero; 51(7).
98. Son S, Shin S. Disruption of the Corticoreticular Tract in Pediatric Patients With Trunk Instability: A Diffusion Tensor Tractography Study. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2017 Diciembre; 41(6).
99. Eyre J. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2007 Junio; 31(8).
100. Eyre J, Taylor J, Villagra F, Smith M, Miller S. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*. 2001 Noviembre; 57(9).
101. Malavera M, Silva F, García R, Rueda L, Carrillo S. Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcraneal en neuropsiquiatría. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2014 Julio; 43(1).
102. ten Donkelaar H, Lammens M, Wesseling P, Hori A, Keyser A, J. R. Development and malformations of the human pyramidal tract. *Journal of Neurology*. 2004 Diciembre ; 251(12).
103. Eyre j, Miller s, Clowry G, Conway E, Watts C. Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain*. 2000 Enero; 123(1).

104. Barkovich A, Miller S, Bartha A, Newton N, Hamrick S, Mukherjee P, et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *American Journal of Neuroradiology*. 2016 Marzo; 27(3).
105. Boichot C, WPDCGM, Chapuis S, Gouyon J, Brunotte F. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2006 Junio; 239(3).
106. Daneman A, Epelman M, Blaser S, Jarrin J. Imaging of the brain in full-term neonates: does sonography still play a role? *Pediatric Radiology*. 2006 Julio; 36(7).
107. Müller K, Kass-Iliyya F, Reitz M. Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *American Neurological Association*. 1997 Noviembre ; 42(5).
108. Brody B, Kinney H, Kloman A, Gilles F. Sequence of central nervous system myelination in human autopsy. I. An autopsy study of myelination. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1987 Mayo; 46(283).
109. Zhang L, Thomas K, Davidson M, Casey B, Heier L, Uluğ A. MR Quantitation of Volume and Diffusion Changes in the Developing Brain. *American Journal of Neuroradiology*. 2005 Enero; 26(1).
110. Dağ Y, Firat A, Karakaş H, Alkan A, Yakinci C, Erdem G. Clinical outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy evaluated with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Diagnostic and Interventive Radiology*. 2006 Septiembre; 12(3).
111. Ten-Donkelaar H, Lammens M, Wesseling P, Hori A, Keyser A, Rotteveel J. Development and malformations of the human pyramidal tract. *Journal of Neurology*. 2004 | Diciembre; 251(12).
112. Hadders-Algra M. Putative neural substrate of normal and abnormal general movements. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2007 Mayo; 31(8).
113. Martin J. The corticospinal system: from development to motor control. *Neuroscientist*. 2005 Abril; 11(2).
114. Jang S. Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. *Neurorehabilitation*. 2010 Diciembre; 27(4).
115. Díaz M. Tratamiento fisioterápico en pacientes con lesión en el sistema nervioso central: cuando la vía corticoespinal presenta mejor activación que otras vías implicadas en el movimiento. *Fisioterapia*. 2005 Marzo ; 27(5).

116. Rados M NIRMKIHPG. Functional reorganization of the primary motor cortex in a patient with a large arteriovenous malformation involving the precentral gyrus. *Translational Neuroscience*. 2013 Junio; 4(2).
117. Jang S, Kwon H. Deterioration of pre-existing hemiparesis due to injury of the ipsilateral anterior corticospinal tract. *BMC Neurology* volume. 2013 Mayo; 13(53).
118. Reyes J, Rodríguez J, Escalante F, Bravo A, Villegas M, Hernández J. Estudio comparativo, mediante resonancia magnética, de los tractos del cíngulo y de las radiaciones talámicas anteriores de pacientes con trastorno por déficit de atención y controles sanos. *Anales de Radiología México*. 2016 Octubre; 15(4).
119. Duque A, Roa E, Castedo J. Anatomía de la sustancia blanca mediante tractografía por tensor de difusión. *Radiología*. 2008 Marzo; 50(2).
120. Ortega L, Orozco G, Vélez A, Cruz F. El papel del cuerpo calloso en el procesamiento visoespacial. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2015 Agosto ; 10(1).
121. Contreras O. Secuencias funcionales en resonancia magnética. *Arch Neurocienc*. 2009 Agosto; 14(1).
122. Martínez M, Giannelli A, Moguillans S, Egea D, Clas G, Ferreyra L. Utilidad educativa y diagnóstica de a tractografía. *Revista Argentina de Anatomía Online*. 2010 Marzo; 1(1).
123. Recio M, Hernández A, Hernández L, Martínez de Vega V, Carrascoso J. Imagen de tractografía 3T: anatomía y aplicaciones clínicas. *Radiología*. 2013 Marzo; 55(1).
124. Song S, Sun S, Ju W, Lin S, Cross A, Neufeld A. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*. 2003 Noviembre; 20(3).
125. Soffia P. Difusión por resonancia magnética: bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos. *Revista Chilena de Radiología*. 2009 Octubre; 15(1).
126. Kumar R, Chavez A, Macey P, Woo M, Harper R. Brain Axial and Radial Diffusivity Changes with Age and Gender in Healthy Adults. *Brain Res*. 2013 Mayo; 1512(36).
127. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomedicine*. 2002 Diciembre ; 15(7).
128. Partridge S, Mukherjee P, Henry R, Miller S, Berman J, Jin H, et al. Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *NeuroImage*. 2004 Mayo; 22(2).
129. Pandit A, Expert P, Lambiotte R, Bonnelle V, Leech R, Turkheimer F, et al. Traumatic brain injury impairs small-world topology. *Neurology*. 2013 Mayo; 80(20).

130. Thompson D, Inder T, Faggian N, Warfield S, Anderson P, Doyle L, et al. Corpus callosum alterations in very preterm infants: perinatal correlates and 2 year neurodevelopmental outcomes. *Neuroimage*. 2012 Febrero; 59(4).
131. Skranes J, Lohaugen G, Martinussen M, Indredavik M, Dale AM, Haraldseth O, et al. White matter abnormalities and executive function in children with very low birth weight. *NeuroReport*. 2009 Febrero; 20(3).
132. Hyun J, Min S. Activation of less affected corticospinal tract and poor motor outcome in hemiplegic pediatric patients. *Neural Regeneration Research*. 2015 Diciembre; 10(12).
133. Beauport L, Schneider J, Faouzi M, Hagmann P, Hüppi P, Tolsa J, et al. Impact of Early Nutritional Intake on Preterm Brain: A Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Pediatrics*. 2017 Febrero; 181(1).
134. Gutiérrez J, Rivera J, Shamah T, Villalpando S, Franco A, Cuevas L. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Encuesta. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública ; 2012. Report No.: ISBN 978-607-511-037-0.
135. Valente A, Silva D, Neves E, Almeida F, Cruz J, Dias C, et al. Acute and chronic malnutrition and their predictors in children aged 0-5 years in São Tomé: a cross-sectionel, population-based study. *Public Health*. 2016 Julio;(140).
136. Márquez H, García V, Caltenco M, García E, Flores H, Villa A. Clasificación y evaluación de la desnutrición en el paciente pediátrico. *El Residente*. 2012 Julio; 7(2).
137. Said-Mohamed R,ML,PJ, Norris S. Has the prevalence of stunting in South African children changed in 40 years? A systematic review. *BMC Public Health*. 2015; 15(1).
138. Rivera J, Cuevas L, De Cosío T, Shamah T, García R. Desnutrición crónica en México en el último cuarto de siglo: análisis de cuatro encuestas nacionales. *Salud Pública de México*. 2013; 55(2).
139. Shamah T, Amaya M, Cuevas L. Desnutrición y obesidad: doble carga en México. *Revista Digital Universitaria*. 2015 mayo; 16(5).
140. González T, Rivera J, González D, Unar M, Monterrubio E. Child malnutrition in Mexico in the last two decades: prevalence using the new WHO 2006 growth standards. *Salud pPública de México*. 2009 Febrero; 51(4).
141. Hernández D, Barbarena C, Camacho J, Vera H. Desnutrición infantil y pobreza en México. 1st ed. Social SdD, editor. México: Editorial 12 cuadernos; 2003.
142. Hartman C, Shamir R, Hecht C, Koletzko B. Malnutrition screening tools for hospitalized children. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2012 Mayo; 15(3).
143. Gómez F. Desnutrición. *Sal Pub Mex*. 2003; 45(4).

144. Trejo J, Flores S, Peralta R, Fragoso V, Reyes H. Guía clínica para la vigilancia de la nutrición, el crecimiento y el desarrollo del niño menor de cinco años. *Revista Médica del IMSS*. 2003; 41(1).
145. Gladstone M, Mallewa M, Jalloh A, Voskuil W, Postels D, Groce N, et al. Assessment of Neurodisability and Malnutrition in Children in Africa. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2014 Marzo; 21(1).
146. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA2-1993..
147. Naik A, Patro I, Patro N. Slow Physical Growth, Delayed Reflex Ontogeny, and Permanent Behavioral as Well as Cognitive Impairments in Rats Following Intra-generational Protein Malnutrition. *Frontiers in Neuroscience*. 2015 Diciembre; 9(446).
148. Cordero M, D'Acuña E, Benveniste S, Prado R, Nuñez J, Colombo M. Dendritic development in neocortex of infants with early postnatal life undernutrition. *Pediatric Neurology*. 1993 Noviembre; 9(6).
149. Winick M, Rosso P. Head circumference and cellular growth of the brain in normal and marasmic children. *The Journal of Pediatrics*. 1969 Mayo; 74(5).
150. Aboitiz F. Brain connections: interhemispheric fiber systems and anatomical brain asymmetries in humans. *Biol Res*. 1992; 25(2).
151. Ruiz S, Perez H, Hernandez A, Soto-Moyano R. Effect of early malnutrition of latencies of direct cortical responses evoked in the rat prefrontal cortex. *Nutrition reports international*. 1985; 32(3).
152. Soto-Moyano R, Hernández A, Pérez H, Carreño P, Belmar J. Functional alterations induced by prenatal malnutrition in callosal connections and interhemispheric asymmetry as revealed by trascallosal and visual evoked responses in the rat. *Exp Neurol*. 1993; 119(1).
153. Nestler E, Hyman E. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*. 2010 Octubre ; 13(10).
154. Petry C, Dorling M, Pawlak D, Ozanne S, Hales C. Diabetes in Old Male Offspring of Rat Dams Fed a Reduced Protein Diet. Petry, C. J., Dorling, M. W., Pawlak, D. B., Ozanne, S. E., & Hales, C. N. (2001). Diabetes in Old Male Offspring of Rat Dams Fed a Reduced Protein Diet. *International Journal of Experimental Diabetes Research*. 2001 Mayo; 2(2).
155. Guedes R. Cortical Spreading Depression: A Model for Studying. In Ross RCR. *Handbook of Behavior, Food and Nutrition*. Nueva York : Springer; 2011. p. 2343-2354.
156. Laus M, Vales L, Costa T, Almeida S. Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: a review of human and animal studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011 Febrero; 8(2).

157. Godoy M, Souza A, Lobo M, Sampaio O, Moraes L, Baldanza M, et al. Effects of protein restriction during gestation and lactation on cell proliferation in the hippocampus and subventricular zone: functional implications. Protein restriction alters hippocampal/SVZ cell proliferation 2013. Febrero. 2013 Noviembre; 1496(10).
158. Ghazi H, Isa Z, Sutan R, Il, MN. Nutrition and Children's Intelligence Quotient (IQ): Review. Annals of Nutritional Disorders & Therapy. 2014 Agosto; 1(1).
159. Hemb M, Cammarota M, Nunes M. Effects of early malnutrition, isolation and seizures on memory and spatial learning in the developing rat. International Journal of Developmental Neuroscience. 2010 Junio; 28(4).
160. Ivanovic D, Leiva B, Perez H, Inzunza N, Almagià A, Toro T, et al. Long-term effects of severe undernutrition during the first year of life on brain development and learning in Chilean high-school graduates. Nutrition. 2000 Diciembre; 16(11/12).
161. Porrás E, Harmony T. Neurohabilitación: un método diagnóstico y terapéutico para prevenir secuelas por lesión cerebral en el recién nacido y el lactante. Bol Med Hosp Infant Mex. 2007 abril; 64: p. 125-135.
162. Harmony T, Barrera J, Juárez M, Carrillo C, Pedraza C, Asprón A, et al. Longitudinal study of children with perinatal brain damage in whom early neurohabilitation was applied: Preliminary report. Neuroscience Letters. 2016 Enero; 611.
163. Barrera J, Carrillo M, Pedraza M, Juárez F, Martínez F, Harmony T. Description of the principal maneuvers of Katona's neurohabilitatory treatment as an early intervention program for perinatal brain damage infants. Data in brief Submitted. 2015.
164. Anderson V, Spencer A, WA. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. Brain a journal of Neurology. 2011 Agosto; 134(8): p. 2197-2221.
165. Castaño J. Plasticidad neuronal y las bases científicas de la neurohabilitación. Revista de Neurología. 2002 Febrero; 34(130).
166. Alvarado I, PA, ME, CCM, Otero O. Early Intervention in the Neurodevelopment of Premature Infants during the First Six Months of Life. Neuroscience and Medicine. 2011 Junio; 2(2).
167. Skranes J, Vangberg T, Kulseng S, Indredavik M, Evensen K, Martinussen M, et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. Brain. 2007 Marzo; 130(3).
168. Kim D, Park H, Kim N, Hwang S, Lee H. Neonatal diffusion tensor brain imaging predicts later motor outcome in preterm neonates with white matter abnormalities. Italian Journal of Pediatrics. 2016 Diciembre; 42(1).

169. Li B, Liu G, Ling X, Chen H, Luo X. [Evaluation of white matter myelination in preterm infants using DTI and MRI]. Chinese journal of contemporary pediatrics. 2016 Junio; 18(6).
170. Peyton C, Yang E, Msall M, Adde L, Støen R, Fjørtoft T, et al. White Matter Injury and General Movements in High-Risk Preterm Infants. American Journal of Neuroradiology January 2017, 38 (1). 2017 Enero; 38(1).
171. Anderson A, Burggren A. Cognitive and neurodevelopmental benefits of extended formula-feeding in infants: re: Deoni et al. 2013. NeuroImage. 2014 Octubre; 100(10).
172. Vasu V, Durighel G, Thomas L, Malamateniou C, Bell J, Rutherford M, et al. Preterm nutritional intake and MRI phenotype at term age: a prospective observational study. BMJ Open. 2014 Mayo; 4(5).
173. Yeo S, JanG S, Son S. The different maturation of the corticospinal tract and corticoreticular pathway in normal brain development: diffusion tensor imaging study. Frontiers in Human Neuroscience. 2014 Agosto; 8(573).
174. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. Cortex. 2008 Septiembre; 44(8).
175. Pul C, Kooij B, de Vries L, Benders M, Vilanova A, Groenendaal F. Quantitative fiber tracking in the corpus callosum and internal capsule reveals microstructural abnormalities in preterm infants at term-equivalent age. American Journal of Neuroradiolog. 2012 Abril; 33(4).
176. Kunz N, Zhang H, Vasung L, O'Brien K, Assaf Y, Lazeyras F, et al. Assessing white matter microstructure of the newborn with multi-shell diffusion MRI and biophysical compartment models. Neuroimage. 2014 Agosto; 1(96).
177. Trivedi R, Gupta R, Shah V, Tripathi M, R R, Kumar M, et al. Treatment-induced plasticity in cerebral palsy: a diffusion tensor imaging study. Pediatric Neurology. 2008 Noviembre; 39(5).

ANEXOS

ANEXO I

Parámetros de referencia en el crecimiento y nutrición de niños menores de cinco años (144,146).

Peso en kilogramos por edad								Talla en centímetros por edad							
Edad meses	-3 DE	-2 DE	-1 DE	MD	+1 DE	+2 DE	+3 DE	Edad meses	-3 DE	-2 DE	-1 DE	MD	+1 DE	+2 DE	+3 DE
0	2.0	2.4	2.9	3.3	3.8	4.3	4.8	0	43.6	45.9	48.2	50.5	52.8	55.1	57.4
1	2.2	2.9	3.6	4.3	5.0	5.6	6.3	1	47.2	49.7	52.1	54.6	57.0	59.5	61.9
2	2.6	3.5	4.3	5.2	6.0	6.8	7.6	2	50.4	52.9	55.5	58.1	60.7	63.2	65.8
3	3.1	4.1	5.0	6.0	6.9	7.7	8.6	3	53.2	55.8	58.5	61.1	63.7	66.4	69.0
4	3.7	4.7	5.7	6.7	7.6	8.5	9.4	4	55.6	58.3	61.0	63.7	66.4	69.1	71.7
5	4.3	5.3	6.3	7.3	8.2	9.2	10.1	5	57.8	60.5	63.2	65.9	68.6	71.3	74.0
6	4.9	5.9	6.9	7.8	8.8	9.8	10.8	6	59.8	62.4	65.1	67.8	70.5	73.2	75.9
7	5.4	6.4	7.4	8.3	9.3	10.3	11.3	7	61.5	64.1	66.8	69.5	72.2	74.8	77.5
8	5.9	6.9	7.8	8.8	9.8	10.8	11.8	8	63.0	65.7	68.3	71.0	73.6	76.3	78.9
9	6.3	7.2	8.2	9.2	10.2	11.3	12.3	9	64.0	67.0	69.7	72.3	75.0	77.6	80.3
10	6.6	7.6	8.6	9.5	10.6	11.7	12.7	10	65.7	68.3	71.0	73.6	76.3	78.9	81.6
11	6.9	7.9	8.9	9.9	10.9	12.0	13.1	11	66.9	69.6	72.2	74.9	77.5	80.2	82.9
12	7.1	8.1	9.1	10.2	11.3	12.4	13.5	12	68.0	70.7	73.4	76.1	78.8	81.5	84.2
13	7.3	8.3	9.4	10.4	11.5	12.7	13.8	13	69.0	71.8	74.5	77.2	80.0	82.7	85.5
14	7.5	8.5	9.6	10.7	11.8	13.0	14.1	14	70.0	72.8	75.6	78.3	81.1	83.9	86.7
15	7.6	8.7	9.8	10.9	12.0	13.2	14.4	15	70.9	73.7	76.6	79.4	82.3	85.1	88.0
16	7.7	8.8	10.0	11.1	12.3	13.5	14.7	16	71.7	74.6	77.5	80.4	83.4	86.3	89.2
17	7.8	9.0	10.1	11.3	12.5	13.7	14.9	17	72.5	75.5	78.5	81.4	84.4	87.4	90.4
18	7.9	9.1	10.3	11.5	12.7	13.9	15.2	18	73.3	76.3	79.4	82.4	85.4	88.5	91.5
19	8.0	9.2	10.5	11.7	12.9	14.1	15.4	19	74.0	77.1	80.2	83.3	86.4	89.5	92.7
20	8.1	9.4	10.6	11.8	13.1	14.4	15.6	20	74.7	77.9	81.1	84.2	87.4	90.6	93.8
21	8.3	9.5	10.8	12.0	13.3	14.6	15.8	21	75.4	78.7	81.9	85.1	88.4	91.6	94.8
22	8.4	9.7	10.9	12.2	13.5	14.8	16.0	22	76.1	79.4	82.7	86.0	89.3	92.5	95.8
23	8.5	9.8	11.1	12.4	13.7	15.0	16.3	23	76.8	80.2	83.5	86.8	90.2	93.5	96.8
24	9.0	10.1	11.2	12.3	14.0	15.7	17.4	24	76.0	79.2	82.4	85.6	88.8	92.0	95.2
Edad años y meses								Edad años y meses							
2 3/12	9.1	10.4	11.7	12.9	14.6	16.3	18.0	2 3/12	78.0	81.3	84.7	88.1	91.4	94.8	98.1
2 6/12	9.4	10.7	12.1	13.5	15.3	17.0	18.7	2 6/12	79.9	83.4	86.9	90.4	94.0	97.5	101.0
2 9/12	9.6	11.1	12.6	14.1	15.9	17.6	19.4	2 9/12	81.7	85.4	89.0	92.7	96.4	100.1	103.7
3 años	9.8	11.4	13.0	14.6	16.4	18.3	20.1	3 años	83.5	87.3	91.1	94.9	98.7	102.5	106.3
3 3/12	10.1	11.8	13.5	15.2	17.0	18.9	20.7	3 3/12	85.2	89.2	93.1	97.0	101.0	104.9	108.8
3 6/12	10.4	12.1	13.9	15.7	17.6	19.5	21.4	3 6/12	86.9	91.0	95.0	99.1	103.1	107.2	111.2
3 9/12	10.7	12.5	14.4	16.2	18.2	20.1	22.1	3 9/12	88.6	95.7	96.9	101.0	105.2	109.4	113.5
4 años	11.0	12.9	14.8	16.7	18.7	20.8	22.8	4 años	90.2	94.4	98.7	102.9	107.2	111.5	115.7
4 3/12	11.3	13.3	15.2	17.2	19.3	21.4	23.6	4 3/12	91.7	96.1	100.4	104.8	109.1	113.5	117.8
4 6/12	11.6	13.7	15.7	17.7	19.9	22.1	24.3	4 6/12	93.2	97.7	102.1	106.6	111.0	115.4	119.9
4 9/12	12.0	14.0	16.1	18.2	20.5	22.8	25.1	4 9/12	94.7	99.2	103.7	108.3	112.8	117.3	121.8
4 11/12	12.2	14.3	16.4	18.5	20.9	23.3	25.6	4 11/12	95.7	100.2	104.8	109.4	114.0	118.5	123.1

Parámetros de referencia en el crecimiento y nutrición de niñas menores de cinco años

Peso en kilogramos por edad								Talla en centímetros por edad							
Edad meses	-3 DE	-2 DE	-1 DE	MD	+1 DE	+2 DE	+3 DE	Edad meses	-3 DE	-2 DE	-1 DE	MD	+1 DE	+2 DE	+3 DE
0	1.8	2.2	2.7	3.2	3.6	4.0	4.3	0	43.4	45.5	47.7	49.9	52.0	54.2	56.4
1	2.2	2.8	3.4	4.0	4.5	5.1	5.6	1	46.7	49.0	51.2	53.5	55.8	58.1	60.4
2	2.7	3.3	4.0	4.7	5.4	6.1	6.7	2	49.6	52.0	54.4	56.8	59.2	61.6	64.0
3	3.2	3.9	4.7	5.4	6.2	7.0	7.7	3	52.1	54.6	57.1	59.5	62.0	64.5	67.0
4	3.7	4.5	5.3	6.0	6.9	7.7	8.6	4	54.3	56.9	59.4	62.0	64.5	67.1	69.6
5	4.1	5.0	5.8	6.7	7.5	8.4	9.3	5	56.3	58.9	61.5	64.1	66.7	69.3	71.9
6	4.6	5.5	6.3	7.2	8.1	9.0	10.0	6	58.0	60.6	63.3	65.9	68.6	71.2	73.9
7	5.0	5.9	6.8	7.7	8.7	9.6	10.5	7	59.5	62.2	64.9	67.6	70.2	72.9	75.6
8	5.3	6.3	7.2	8.2	9.1	10.1	11.1	8	60.9	63.7	66.4	69.1	71.8	74.5	77.2
9	5.7	6.6	7.6	8.6	9.6	10.5	11.5	9	62.2	65.0	67.7	70.4	73.2	75.9	78.7
10	5.9	6.9	7.9	8.9	9.9	10.9	11.9	10	63.5	66.2	69.0	71.8	74.5	77.3	80.1
11	6.2	7.2	8.2	9.2	10.3	11.3	12.3	11	64.7	67.5	70.3	73.1	75.9	78.7	81.5
12	6.4	7.4	8.5	9.5	10.6	11.6	12.7	12	65.8	68.6	71.5	74.3	77.1	80.0	82.8
13	6.6	7.6	8.7	9.8	10.8	11.9	13.0	13	66.9	69.8	72.6	75.5	78.4	81.2	84.1
14	6.7	7.8	8.9	10.0	11.1	12.2	13.2	14	67.9	70.8	73.7	76.7	79.6	82.5	85.4
15	6.9	8.0	9.1	10.2	11.3	12.4	13.5	15	68.9	71.9	74.8	77.8	80.7	83.7	86.6
16	7.0	8.2	9.3	10.4	11.5	12.6	13.7	16	69.9	72.9	75.9	78.9	81.8	84.8	87.8
17	7.2	8.3	9.5	10.6	11.8	12.9	14.0	17	70.8	73.8	76.9	79.9	82.9	86.0	89.0
18	7.3	8.5	9.7	10.8	12.0	13.1	14.2	18	71.7	74.8	77.9	80.9	84.0	87.1	90.1
19	7.5	8.6	9.8	11.0	12.2	13.3	14.5	19	72.6	75.7	78.8	81.9	85.0	88.1	91.2
20	7.6	8.8	10.0	11.2	12.4	13.5	14.7	20	73.4	76.6	79.7	82.9	86.0	89.2	92.3
21	7.7	9.0	10.2	11.4	12.6	13.8	15.0	21	74.3	77.4	80.6	83.8	87.0	90.2	93.4
22	7.9	9.1	10.3	11.5	12.8	14.0	15.2	22	75.1	78.3	81.5	84.7	87.9	91.1	94.4
23	8.0	9.3	10.5	11.7	13.0	14.2	15.5	23	75.9	79.1	82.4	85.6	88.9	92.1	95.3
24	8.3	9.4	10.6	11.8	13.2	14.6	16.0	24	74.9	78.1	81.3	84.5	87.7	90.9	94.1
Edad años y meses								Edad años y meses							
2 3/12	8.6	9.9	11.2	12.4	14.0	15.6	17.1	2 3/12	77.0	80.3	83.7	87.0	90.4	93.8	97.1
2 6/12	9.0	10.3	11.7	13.0	14.7	16.4	18.1	2 6/12	79.0	82.5	86.0	89.5	93.0	96.5	100.0
2 9/12	9.4	10.8	12.2	13.6	15.4	17.2	19.1	2 9/12	80.9	84.5	88.1	91.7	95.4	99.0	102.6
3 años	9.7	11.2	12.6	14.1	16.1	18.0	20.0	3 años	82.8	86.5	90.2	93.9	97.6	101.4	105.1
3 3/12	10.0	11.5	13.1	14.6	16.7	18.7	20.8	3 3/12	84.5	88.4	92.2	96.0	99.8	103.6	107.4
3 6/12	10.3	11.9	13.5	15.1	17.2	19.4	21.6	3 6/12	86.3	90.2	94.0	97.9	101.8	105.7	109.6
3 9/12	10.6	12.2	13.9	15.5	17.8	20.1	22.3	3 9/12	87.9	91.9	95.8	99.8	103.8	107.8	111.7
4 años	10.9	12.6	14.3	16.0	18.3	20.7	23.1	4 años	89.5	93.5	97.6	101.6	105.7	109.7	113.8
4 3/12	11.1	12.9	14.6	16.4	18.9	21.3	23.8	4 3/12	91.0	95.1	99.3	103.4	107.5	111.6	115.8
4 6/12	11.4	13.2	15.0	16.8	19.4	21.9	24.5	4 6/12	92.4	96.7	100.9	105.1	109.3	113.5	117.7
4 9/12	11.6	13.5	15.4	17.2	19.9	22.6	25.3	4 9/12	93.8	98.1	102.4	106.7	111.1	115.4	119.7
4 11/12	11.8	13.7	15.6	17.5	20.3	23.0	25.8	4 11/12	94.7	99.1	103.5	107.8	112.2	116.6	121.0



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”.

Juriquilla, Querétaro, de del 20

Mi hij@ _____ de ____ meses 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.

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@. He sido informado que se me proporcionarán fotocopias de los resultados de los estudios que se le realicen. 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**.

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 y me fueron entregados en el reglamento y a **realizar los estudios en tiempo y forma como lo indica el Protocolo**, y que en caso de no contar con los iniciales antes de los 3 meses de edad corregida incluyendo la **RESONANCIA MAGNETICA** será causa de baja de Protocolo de Investigación.

Entiendo que en caso de haber algún retraso en el pago del donativo que se me asigne por parte de Trabajo Social, acepto que habrá una penalización de \$100 por cada mes de retraso, así como la suspensión temporal de servicio hasta tener al corriente los donativos.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NEURODESARROLLO
“DR. AUGUSTO FERNÁNDEZ GUARDIOLA”**



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.

Nombre de la madre

Nombre del padre

Firma

Firma

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU”