



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**  
**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**CONECTIVIDAD Y PLASTICIDAD DEL TRACTO CORTICOESPINAL EN NIÑOS  
Y ADOLESCENTES CON DAÑO CEREBRAL PERINATAL TRATADOS CON  
TERAPIA KATONA Y REHABILITACIÓN**

**TESIS PARA OBTAR AL GRADO DE:  
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**PRESENTA:  
MÉDICO MANUEL HINOJOSA RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. THALÍA HARMONY BAILLET  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA  
COMITÉ TUTOR  
DR. LUIS CONCHA LOYOLA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA  
DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA**

**SANTIAGO DE QUERÉTARO, QRO. MARZO 2021**



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.

## **DEDICATORIA**

*A mis padres por brindarme tanto amor, apoyo y herramientas para la vida.*

*A mis hermanos por estar siempre ahí, aun en los momentos más difíciles.*

*A mi esposa e hijos... especialmente a ellos, por hacerme inmensamente feliz.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco profundamente a la Dra. Thalía Harmony Baillet por todas sus enseñanzas, tanto a nivel académico como personal, por las oportunidades brindadas, por haber confiado en mí desde un inicio, pero sobre todo por su invaluable apoyo, cariño y amistad durante todos estos años.

Al comité tutorial, conformado por el Dr. Luis Concha Loyola y el Dr. Mario Arturo Rodríguez Camacho, por sus enseñanzas y por estar siempre dispuestos a compartir sus conocimientos, sin ellos no hubiera sido posible la culminación de este trabajo.

Al Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), específicamente a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Augusto Fernández Guardiola” y al Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM), por todas las facilidades otorgadas para el uso de los equipos de resonancia magnética y estimulación magnética transcraneal.

Al personal de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Augusto Fernández Guardiola” que hizo posible que este proyecto de tesis fuera un trabajo multidisciplinario y con un seguimiento a largo plazo. Agradezco especialmente a los colaboradores de este trabajo: Médico especialista en rehabilitación María Elena Juárez Colín, Lic. Carlos Sair Flores Bautista, Lic. José Oliver De Leo Jiménez y Dr. Eduardo González Moreira. Asimismo, agradezco al personal que brindó apoyo técnico: Teresa Álvarez Vázquez, Dr. Juan José Ortiz Retana, LEE. M. del Consuelo Pedraza Aguilar, Dr. Jesús Edgar Barrera Reséndiz, Ing. Isabel Suárez López, Lic. Karen Isabel Hernández Almazán, Lic. Carmen Mendoza López, Guadalupe Amador Uribe, M. en C. Leonor Casanova Rico, Dra. Nuri Aranda López y Lic. Ma. de Lourdes Lara Ayala †.

Un agradecimiento especial a mis queridos maestros: Dra. Berta Gabriela González Frankenberger † y Dr. Antonio Fernández Bouzas †.

Al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas (PDCB) de la UNAM, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por haber otorgado

la beca de doctorado No. 304834, subsidio No. 166772, subsidio No. 4971 “Problemas Nacionales” y subsidio del Programa de Becas Mixtas CONACyT para estancia internacional en la Universidad del Sur de California (USC). A la UNAM Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por el subsidio PAPIIT IN-200917 y al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP), PDCB 2016 por el subsidio para estancia internacional en investigación en la USC.

# CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABLAS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS .....	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT .....	11
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. JUSTIFICACIÓN.....	14
III. ANTECEDENTES .....	16
1. Neurodesarrollo del Sistema Corticoespinal.....	17
2. Alteración del Neurodesarrollo del Sistema Corticoespinal.....	18
3. Daño Cerebral Perinatal.....	19
3.1 Daño Cerebral Perinatal en el Paciente Prematuro .....	22
3.2 Daño Cerebral Perinatal en el Paciente a Término.....	35
4. Diagnóstico y Evaluación del Daño Cerebral Perinatal.....	41
4.1 Neuroimagen Cualitativa del Daño Cerebral Perinatal.....	42
4.2 Imagen por Resonancia Magnética Cuantitativa del Daño Cerebral Perinatal	48
4.3 Neurofisiología de la Vía Motora Descendente.....	50
5. Terapia Neurohabilitatoria Katona: Tratamiento Temprano del Daño Cerebral Perinatal.....	59
5.1 Patrones Neuromotores Elementales.....	60
5.2 Programa Terapéutico de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo .....	64
5.3 Resultados de Estudios Previos de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo .....	65
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	67
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	68
1. General .....	68
2. Específicas.....	68
VI. HIPÓTESIS.....	69
VII. OBJETIVOS.....	70
VIII. RELEVANCIA E IMPACTO EN EL ÁREA .....	71
IX. MATERIAL Y MÉTODOS.....	72
1. Criterios de Selección .....	72
1.1 Criterios de Inclusión.....	72

1.2	Criterios de Exclusión.....	73
1.3	Criterios de Eliminación.....	73
2.	Reclutamiento .....	74
3.	Terapia Katona y Rehabilitación Temprana.....	74
4.	Participantes .....	75
4.1	Grupo Sano.....	75
4.2	Grupo Katona.....	75
4.3	Grupo Tratado Tardíamente.....	75
5.	Evaluaciones.....	76
5.1	Evaluación Neuropediátrica y Pruebas de Desempeño Motor.....	76
5.2	Imagen por Resonancia Magnética de Encéfalo .....	76
5.3	Potenciales Evocados Motores por Estimulación Magnética Transcraneal ....	82
6.	Análisis Estadístico .....	85
X.	RESULTADOS .....	87
1.	Evaluación Neuropediátrica y Pruebas de Desempeño Motor.....	91
2.	Imagen por Resonancia Magnética de Encéfalo .....	94
2.1	Evaluación Estructural Cualitativa .....	94
2.2	Evaluación Cuantitativa.....	97
3.	Potenciales Evocados Motores por Estimulación Magnética Transcraneal .....	99
4.	Análisis de <i>k</i> -medias .....	101
XI.	DISCUSIÓN .....	103
XII.	CONCLUSIONES .....	105
XIII.	REFERENCIAS.....	106
XIV.	ANEXOS .....	122
1.	Consentimiento informado para participar en el protocolo.....	122
2.	Consentimiento informado para el estudio de imagen por resonancia magnética	123
3.	Consentimiento informado para el estudio de potenciales evocados motores.....	125

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desarrollo normal y anormal del tracto corticoespinal.....	19
Figura 2. Maduración vascular cerebral y patrón neuropatológico por hipoperfusión en función de la edad gestacional al momento del insulto.....	21
Figura 3. Tipos de leucomalacia periventricular.....	23
Figura 4. Lesión de la sustancia blanca cerebral en la leucomalacia periventricular.....	27
Figura 5. Anormalidades de la sustancia blanca cerebral en imágenes por resonancia magnética cualitativa y volumétrica adquiridas a la edad equivalente a término .....	44
Figura 6. Anormalidades de la sustancia gris encefálica en imágenes por resonancia magnética convencional a la edad equivalente a término.....	46
Figura 7. Volumetría del cuerpo caloso.....	49
Figura 8. Volumetría de los ventrículos laterales.....	50
Figura 9. Técnica de estimulación magnética transcraneal.....	51
Figura 10. Principales maniobras de verticalización.....	61
Figura 11. Maniobras para cambio de postura.....	62
Figura 12. Maniobras de arrastre.....	62
Figura 13. Maniobras de gateo.....	63
Figura 14. Maniobras de marcha.....	63
Figura 15. Regiones de interés para la obtención del área de ambos brazos posteriores de la cápsula interna.....	79
Figura 16. Segmentación del cuerpo caloso.....	81
Figura 17. Segmentación de los ventrículos laterales.....	82
Figura 18. Bobina de estimulación magnética transcraneal.....	84
Figura 19. Adquisición de potenciales evocados motores.....	84
Figura 20. Patrones neuropatológicos del daño cerebral perinatal.....	94
Figura 21. Imagen por resonancia magnética volumétrica.....	97

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales características histopatológicas de la encefalopatía del prematuro en el cerebro humano.....	35
Tabla 2. Temporalidad de las principales patologías que causan daño cerebral perinatal.....	41
Tabla 3. Características de los potenciales evocados motores durante el neurodesarrollo.....	59
Tabla 4. Principales características demográficas.....	88
Tabla 5. Factores de riesgo para daño cerebral y comorbilidades durante la etapa perinatal.....	88
Tabla 6. Evaluación neuropediátrica y pruebas de desempeño motor.....	92
Tabla 7. Hallazgos en imágenes por resonancia magnética convencional.....	95
Tabla 8. Resultados de las imágenes por resonancia magnética cuantitativa.....	98
Tabla 9. Resultados de los potenciales evocados motores.....	100
Tabla 10. Matriz de confusión para los resultados de agrupación por <i>k</i> -medias....	102

## LISTA DE ABREVIATURAS

BPCI: Brazo Posterior de la Cápsula Interna.

DCP: Daño Cerebral Perinatal.

DWI: Diffuse Weighted Imaging.

EHI: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

EMG: Electromiografía.

EMT: Estimulación Magnética Transcraneal.

EP: Encefalopatía del Prematuro.

EVC: Enfermedad Vasculare Cerebral.

FoV: Field of View.

GDSB: Gliosis Difusa de la Sustancia Blanca.

GMFCS: Gross Motor Function Classification System.

HIC: Hemorragia Intracraneal.

HMG-HIV: Hemorragia de la Matriz Germinal – Hemorragia Intraventricular.

Hz: Hertz.

IHP: Infarto Hemorrágico Periventricular.

IIA: Infarto Isquémico Arterial.

IRM: Imagen por Resonancia Magnética.

LPV: Leucomalacia Periventricular.

M1: Motora primaria.

m/s: metros por segundo.

mseg: milisegundos.

MACS: Manual Ability Classification System.

PEM: Potencial Evocado Motor.

PME: Potencia Máxima del Estimulador.

Pre-OLs O4: Pre-Oligodendrocitos positivos al anticuerpo monoclonal anti-sulfatida O4.

PSc: Periodo Silente contralateral.

PSi: Periodo Silente ipsilateral.

RGB: Red, Green and Blue.

RLL: Reflejo de Latencia Larga.

ROM: Range of Motion.

ROT: Reflejos Osteotendinosos.

SDG: Semanas de Gestación.

SE: Spin Echo.

SR: Sin Respuesta.

SWI: Susceptibility Weighted Imaging.

TCE: Tracto Corticoespinal.

TCMC: Tiempo de Conducción Motora Central.

TCMP: Tiempo de Conducción Motora Periférica.

TCMT: Tiempo de Conducción Motora Total.

TE: Tiempo de Echo.

TR: Tiempo de Repetición.

TVC: Trombosis Venosa Cerebral.

UIND: Unidad de Investigación en Neurodesarrollo.

UM: Umbral Motor.

UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México.

USG-TF: Ultrasonografía Transfontanelar.

$\mu$ V: microvoltios.

## RESUMEN

*Objetivo:* Determinar la eficacia a largo plazo de la terapia Katona y la rehabilitación temprana de lactantes con daño cerebral perinatal (DCP) de moderado a severo.

*Métodos:* Se reclutaron treinta y dos participantes (7–16 años) y se dividieron en 3 grupos: un grupo Sano (n = 11), un grupo con DCP tratado con la metodología Katona desde los 2 meses de edad corregida y con seguimiento a largo plazo (n = 12) y un grupo con DCP sin tratamiento en el primer año de vida debido a un diagnóstico tardío de DCP (n = 9). Se realizaron evaluaciones neuropediátricas, potenciales evocados motores (PEMs) y estudios de imagen por resonancia magnética (IRM). Los grupos con DCP fueron pareados por severidad y topografía de la lesión.

*Resultados:* Los pacientes tratados con terapia Katona tuvieron mejor desempeño motor en comparación con los pacientes que no tuvieron tratamiento temprano (75% de los pacientes del grupo Katona se clasificaron en los niveles I y II del Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa y 78% de los pacientes que no tuvieron tratamiento temprano se clasificaron en los niveles III y IV). Además, se empleó el algoritmo de *k*-medias para la agrupación de los datos provenientes de las IRM, PEMs y evaluaciones neuropediátricas. El grupo Katona y el grupo Tratado Tardíamente fue clasificado en la misma categoría de las IRM, lo cual es lo esperado para una población de pacientes con DCP. Sin embargo, al agrupar a los participantes conforme a los atributos de los PEMs y de las evaluaciones neuropediátricas, se encontró que el 67% de los pacientes del grupo Katona fueron asignados dentro del grupo Sano, lo que muestra el impacto que tiene la terapia Katona en los pacientes tratados. Estos resultados evidencian los beneficios de la terapia Katona en la rehabilitación temprana de lactantes con DCP de moderado a severo.

*Conclusiones:* La terapia Katona y la rehabilitación temprana tienen un importante efecto terapéutico en lactantes con DCP de moderado a severo al disminuir la severidad de la discapacidad motora en etapas posteriores de la vida.

## **ABSTRACT**

*Aim:* To determine the long-term efficacy of Katona therapy and early rehabilitation of infants with moderate-to-severe perinatal brain damage (PBD).

*Methods:* Thirty-two participants were recruited (7–16 years) and divided into 3 groups: one Healthy group (n = 11), one group with PBD treated with Katona methodology from 2 months of corrected age, and with long-term follow-up (n = 12), and one group with PBD but without treatment in the first year of life due to late diagnosis of PBD (n = 9). Neuropediatric evaluations, motor evoked potentials (MEPs) and magnetic resonance images (MRI) were made. The PBD groups were matched by severity and topography of lesion.

*Results:* The patients treated with Katona had better motor performance when compared to patients without early treatment (Gross Motor Function Classification System levels; 75% of Katona group were classified in levels I and II and 78% of patients without early treatment were classified in levels III and IV). Furthermore, independent k-means cluster analyses of MRI, MEPs, and neuropediatric evaluations data were performed. Katona and nontreated early groups were classified in the same MRI cluster which is the expected for PBD population patients. However, in MEPs and neuropediatric evaluations clustering, the 67% of Katona group were assigned into Healthy group showing the impact of Katona therapy over the patients treated with it. These results highlight the Katona therapy benefits in early rehabilitation of infants with moderate-to-severe PBD.

*Conclusions:* Katona therapy and early rehabilitation have an important therapeutic effect in infants with moderate-to-severe PBD by decreasing the severity of motor disability in later stages of life.

## I. INTRODUCCIÓN

El daño cerebral perinatal (DCP) es un espectro neuropatológico heterogéneo que afecta a la sustancia blanca y/o gris encefálica durante el periodo perinatal, entre la 20ª semana de gestación y el 28º día postnatal (Back, 2014; Raju et al., 2007). La etiología del DCP es multifactorial y pueden intervenir diferentes mecanismos fisiopatológicos, como: hipoxia, isquemia, procesos inflamatorios y/o infecciosos (Novak et al., 2018). La incidencia de la encefalopatía neonatal es de 850 por cada 100,000 nacidos vivos, en donde, del 50 al 80% de los casos tienen antecedentes perinatales de hipoxia-isquemia (Lee et al., 2013). La topografía y severidad del DCP es muy variable, resultando ser un verdadero desafío en la práctica clínica contemporánea. Sin embargo, es fundamental su identificación debido a que estos aspectos determinan las secuelas neurológicas que sufrirá el paciente a mediano y largo plazo, independientemente del patrón neuropatológico (Hinojosa-Rodríguez et al., 2017). Tales secuelas van, desde leves alteraciones cognitivas hasta crisis convulsivas severas, discapacidad intelectual y/o parálisis cerebral (Lai & Yang, 2011). Esta última, la presentación clínica más heterogénea y principal causa de discapacidad motora en la infancia (Novak et al., 2017). No obstante, el cerebro humano en desarrollo puede compensar lesiones perinatales de manera más eficaz que el cerebro adulto, más aún si existe diagnóstico oportuno e intervención temprana.

El diagnóstico y severidad del DCP pueden determinarse mediante enfoques indirectos, por ejemplo, sistemas de puntuación clínica, biomarcadores y pruebas bioquímicas (Hagberg et al., 2016). Sin embargo, la imagen por resonancia magnética es la técnica más sensible que permite delinear de manera temprana y precisa la topografía y severidad de la lesión encefálica en el neonato y lactante. También existen técnicas neurofisiológicas seguras e indoloras, como los potenciales evocados motores a través de estimulación magnética transcraneal, que nos permiten estudiar en los primeros meses / años de vida la integridad y plasticidad de la vía motora descendente con gran resolución temporal (Garvey & Mall, 2008). Dichas técnicas nos brindan una posición privilegiada para el mapeo de

funciones cerebrales a edades cada vez más tempranas. Facilitando el estudio cuantitativo y objetivo del neurodesarrollo normal y anormal.

En este proyecto de tesis se emplearon las técnicas de neuroimagen y neurofisiología previamente citadas, así como evaluaciones neuropediátricas con la finalidad de determinar la eficacia a largo plazo de la terapia neurohabilitatoria Katona y rehabilitación temprana en niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que fueron tratados desde los primeros 2 meses de edad corregida.

## II. JUSTIFICACIÓN

El número global de nacidos vivos se incrementó en un 53% desde el año 1950 (92.6 millones) al 2012, el año con más nacimientos registrados (141.7 millones de nacidos vivos). Sin embargo, en los últimos 35 años la cifra anual de nacidos vivos en todo el mundo ha variado en un rango estrecho, de 133.2 millones a 141.7 (Dicker et al., 2018). Por lo tanto, se puede considerar que nacen en el mundo alrededor de 137 millones de bebés al año, de los cuales 2.5 millones y alrededor del 2%, mueren en los primeros 28 días de vida (Liu et al., 2016; United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, 2018). En donde, el 75% de estas muertes ocurren en el periodo neonatal temprano ( $\leq 7$  días posnatales). Las causas principales son la prematuridad y la asfixia (Lawn et al., 2005). Consistente con estos datos, Liu y cols. estimaron en el 2016 que el 45% de las muertes ocurridas a nivel mundial en niños menores de 5 años, se presentan antes de los 28 días de vida. Teniendo como principales causas de mortalidad neonatal, complicaciones asociadas a la prematuridad (35%), asfixia intraparto (23%), infecciones severas como sepsis y meningitis (15%) y neumonía (6%) (Liu et al., 2016). De la mano de estas cifras, tenemos que considerar que las nuevas estimaciones globales muestran que aproximadamente el 10.6% (14.8 millones) (Chawanpaiboon et al., 2019) de todos los nacidos vivos (133–141 millones, media 137 millones anuales) fueron prematuros, falleciendo por complicaciones asociadas a la prematuridad menos del 1% (800 mil a 1.1 millones) del total de nacidos vivos a nivel mundial (Liu et al., 2016; Organización Mundial de la Salud, 2012). Por lo que alrededor de 14 millones de neonatos prematuros con factores de riesgo para daño cerebral sobreviven anualmente a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2012), convirtiendo a la prematuridad en un verdadero problema de salud pública. En el año del 2010, Lee y cols., estimaron que 1.15 millones de neonatos sufrieron encefalopatía neonatal, de los cuales el 25% fallecieron y el 36% presentó secuelas neurológicas a largo plazo (20% con secuelas neurológicas de moderadas a severas y 16% con alteraciones leves). Reportando una tasa de incidencia de encefalopatía neonatal de 8.5 por cada 1,000 nacidos vivos. En donde, aproximadamente del 50 al 80% de los neonatos con encefalopatía tenían antecedentes de hipoxia-isquemia intraparto

(Lee et al., 2013). Estas cifras evidencian que las principales causas de mortalidad a nivel mundial se convierten a su vez en las principales causas de morbilidad neurológica a largo plazo en los neonatos sobrevivientes. Si bien no existen estadísticas certeras en nuestro país, queda de manifiesto que en los países de ingresos bajos y medios como el nuestro, la prematuridad y la hipoxia-isquemia (principal mecanismo fisiopatológico del daño cerebral perinatal) representan un grave problema de salud pública por las secuelas neurológicas y cognitivas que ocasionan (Volpe, 2009a). Además de los costos elevados que se generan al tratar a esta población por el resto de su vida (Centers for Disease Control and Prevention, 2004).

En conclusión, la prematuridad y las condiciones que presuponen hipoxia e isquemia perinatal son un problema serio de salud pública a nivel mundial, el cual afecta el desarrollo neurológico y cognitivo del neonato. En aras de disminuir estas secuelas potenciales, este trabajo va dirigido a determinar los efectos terapéuticos a largo plazo y los mecanismos plásticos que subyacen al desempeño motor de los pacientes tratados con terapia Katona y rehabilitación temprana desde los primeros 2 meses de edad corregida.

### III. ANTECEDENTES

El daño cerebral en etapas tempranas de la vida modifica el desarrollo de la arquitectura, conectividad y representación funcional cerebral ulterior (Payne & Lomber, 2001). Conceptos “clásicos” sobre la plasticidad cerebral temprana indican que ante una lesión encefálica los cambios observados en la estructura cerebral son una respuesta protectora y compensadora. En este sentido, deberíamos asumir que entre más temprano se presente un daño cerebral, menores serán las secuelas y más rápido se tendrá una recuperación funcional. Ahora está claro que los efectos del daño cerebral en etapas tempranas pueden producir patrones complejos y persistentes, a menudo graves discapacidades diferentes a las observadas en el cerebro del adulto. Por lo anterior, es de gran importancia el conocer y comprender los cambios plásticos cerebrales ante una lesión en etapas tempranas de la vida. Además, resulta fundamental el dilucidar los mecanismos plásticos que participan en la recuperación neurológica del lactante con daño cerebral, ya que para algunos autores (Eyre, 2007) puede ser un error el tratar a los cambios plásticos subyacentes como un mecanismo “auto-reparador”.

La corteza motora y el tracto corticoespinal (TCE) son estructuras que frecuentemente se ven afectadas cuando ocurre un daño cerebral perinatal, no obstante, son capaces de reorganizar sus redes neuronales con la finalidad de mantener en lo posible la función. De hecho, publicaciones en las últimas dos décadas (Bleyenheuff et al., 2015; Eyre, 2007; Martin, 2005; Staudt, 2010) muestran que las lesiones de la corteza motora y TCE en etapas tempranas de la vida, conllevan una importante reorganización durante el neurodesarrollo subsecuente.

Actualmente, los esfuerzos de la comunidad científica están orientados a describir detalladamente los procesos dinámicos que sufre el cerebro ante lesiones y profundizar en los mecanismos implicados en la reorganización cerebral con la consiguiente mejoría clínica. Esto con la finalidad de aprovechar alguna “ventana terapéutica” que nos brinde la oportunidad de disminuir en lo posible las secuelas neurológicas ante un evento adverso. Tal como lo menciona Pascual-Leone y cols. en el 2005, la neuroplasticidad es una propiedad intrínseca del cerebro humano

resultante de un proceso evolutivo que permite que el sistema nervioso logre escapar de las restricciones de su propio genoma y así adaptarse a las presiones ambientales, cambios fisiológicos y experiencias (Pascual-Leone et al., 2005). Es en este punto, donde el sistema nervioso nos ofrece la oportunidad invaluable de poder “modular” la actividad neuronal e inducir la normalización funcional ante la lesión.

### 1. Neurodesarrollo del Sistema Corticoespinal

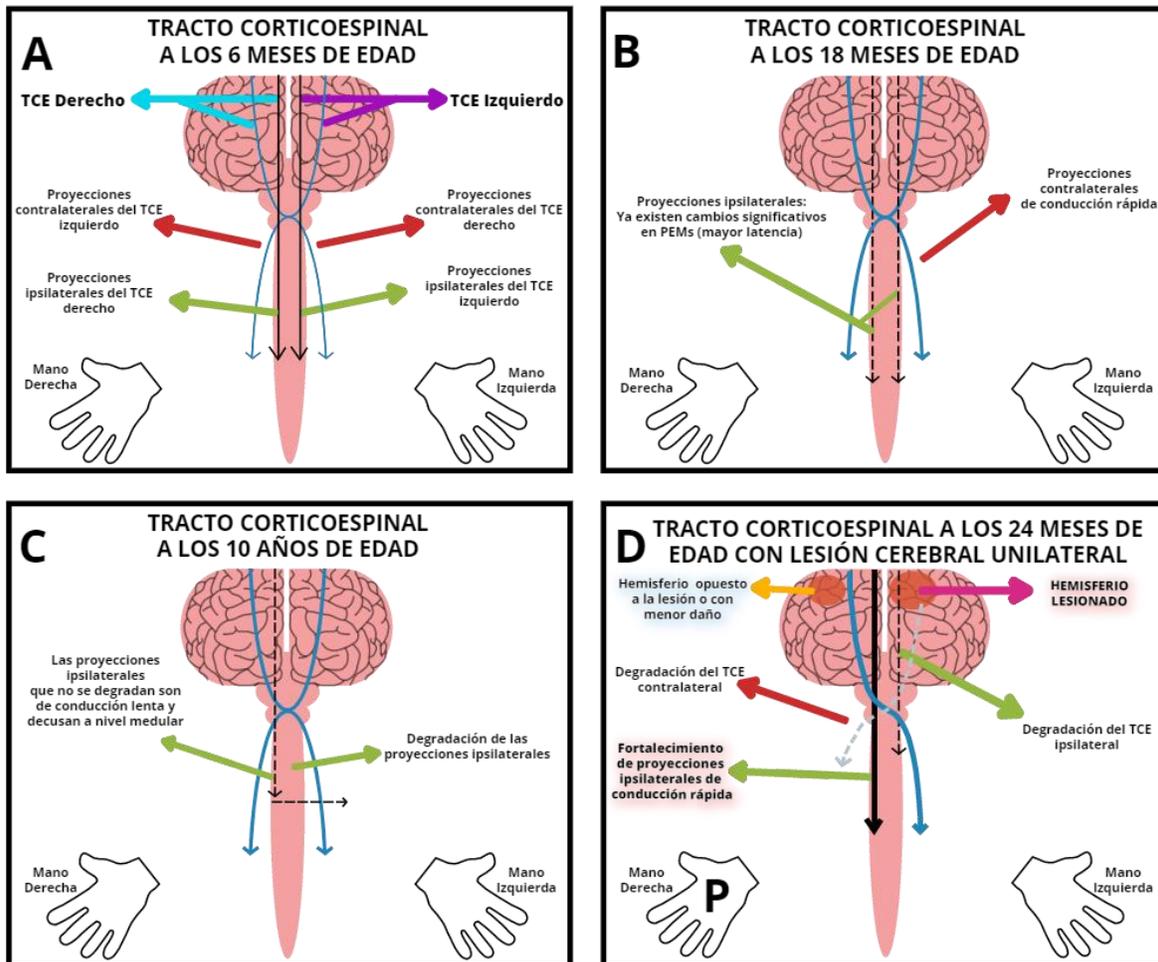
Se sabe que el TCE en el adulto se origina de fibras que se proyectan desde las cortezas; motora primaria y suplementaria (30%), de la premotora (30%) y de la somatosensorial primaria (40%) (Siegel & Sapru, 2010). Estas fibras descienden a través de la sustancia blanca encefálica para decusar en un 85–90% (el porcentaje restante decusa en médula espinal) a nivel de las pirámides bulbares, continuando su trayecto por la médula espinal. Es en este sitio, donde se establece la sinapsis con la neurona motora inferior para alcanzar el control motor del hemicuerpo opuesto. Sin embargo, en la etapa prenatal y en los primeros años de vida, las características del TCE son diferentes a las de la etapa adulta.

Desde la semana 24 de edad postconcepcional las proyecciones del TCE han llegado a la médula cervical baja e inician un proceso de sinaptogénesis con las células blanco, especialmente con las motoneuronas alfa (Eyre, 2007; Eyre et al., 2000). Durante esta fase y hasta el nacimiento, cada hemisferio desarrolla proyecciones ipsilaterales y contralaterales, que alcanzarán los músculos de ambos hemicuerpos. Durante el neurodesarrollo normal ocurre un debilitamiento progresivo de las proyecciones ipsilaterales de cada hemisferio y de manera paralela sobreviene un fortalecimiento de las fibras contralaterales (que decusan en las pirámides bulbares), desde el nacimiento hasta los 10 años de edad (Müller et al., 1997) (ver figura 1). Todavía, a la edad de 18 meses pueden observarse respuestas electrofisiológicas con umbrales y latencias significativamente mayores en las proyecciones ipsilaterales del TCE al compararlas con las respuestas contralaterales; lo anterior, mediante el registro de potenciales evocados motores

(PEMs) obtenidos durante la estimulación magnética transcraneal (EMT) focal de la corteza motora (Eyre et al., 2001).

## 2. Alteración del Neurodesarrollo del Sistema Corticoespinal

Lesiones en el territorio del TCE en etapas tempranas de la vida pueden modificar su desarrollo con cambios neuroplásticos que involucran, tanto a la corteza motora, las fibras ipsilaterales del TCE, así como a las conexiones de la médula espinal (Benecke et al., 1991; Cao et al., 1994; Carr et al., 1993; Lewine et al., 1994; Staudt et al., 2004). Estos cambios pueden ir desde pérdida de la corteza motora y/o degeneración del TCE en ambos hemisferios (lesiones severas y bilaterales) hasta cambios en las proyecciones ipsilaterales del TCE del hemisferio sano o con menor daño. En este último escenario, las proyecciones ipsilaterales del TCE del hemisferio sano (o con menor lesión) superan a las fibras contralaterales (provenientes del hemisferio lesionado o con mayor lesión) en su actividad neuronal. Posteriormente, las proyecciones ipsilaterales del hemisferio sano o con menor lesión se fortalecen, mientras que las proyecciones contralaterales del hemisferio lesionado o con mayor lesión, ahora más débiles, se degradan. Con el tiempo, el hemisferio sano o menos lesionado provee de proyecciones ipsilaterales de conducción rápida del TCE a las extremidades paréticas (Eyre et al., 2001; Staudt et al., 2002). Este proceso de reorganización puede ocurrir desde el periodo perinatal (Staudt et al., 2004) hasta los primeros 24 meses de vida (Eyre et al., 2007; Staudt, 2010) (ver figura 1). Lo que puede representar una “ventana terapéutica” que nos brinde la oportunidad de disminuir en lo posible las secuelas motoras en los neonatos o lactantes menores que sufrieron un daño cerebral en el territorio del TCE.



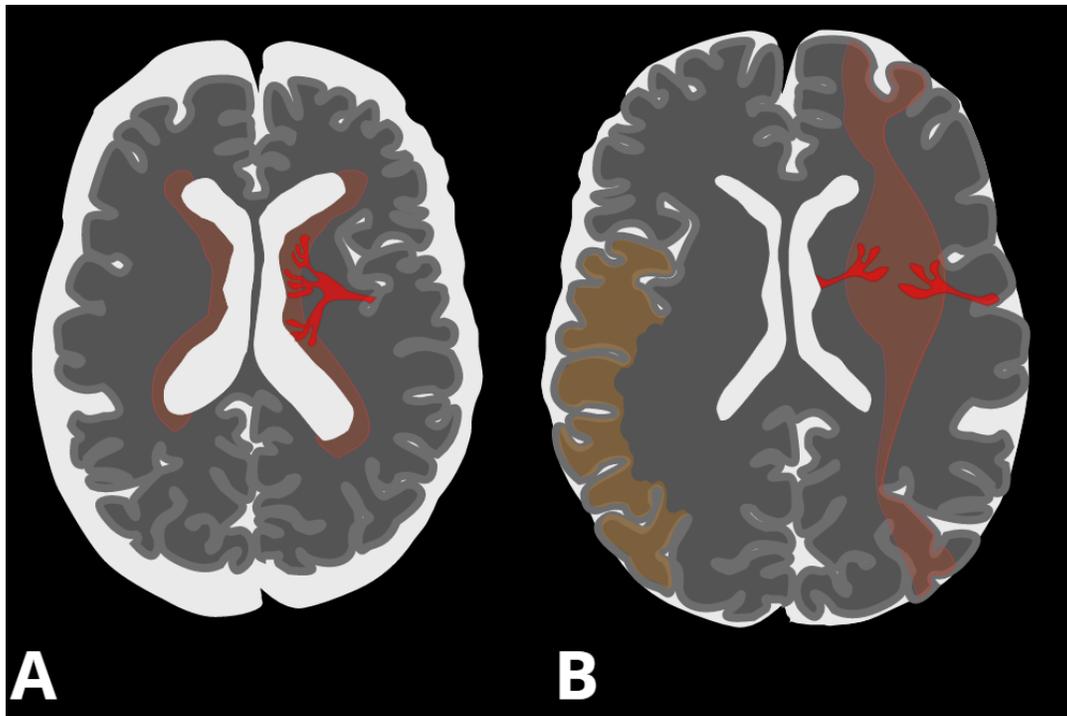
**Figura 1.** Desarrollo normal y anormal del tracto corticoespinal (TCE). **A, B y C.** Desarrollo normal de las proyecciones contralaterales e ipsilaterales del TCE durante los primeros 10 años de vida. **D.** Desarrollo patológico del TCE con reclutamiento de las proyecciones ipsilaterales de conducción rápida.

### 3. Daño Cerebral Perinatal

El daño cerebral perinatal (DCP) es un espectro neuropatológico heterogéneo que afecta a la sustancia blanca y/o gris encefálica durante el periodo perinatal. El periodo perinatal está comprendido desde la 20ª semana de gestación (SDG) al 28º día de vida posnatal (Raju et al., 2007). A su vez, el periodo perinatal se subdivide en tres etapas: 1) prenatal (desde la SDG 20 al inicio del parto), 2) nacimiento y 3) posnatal (desde el nacimiento hasta el día 28 de vida extrauterina). Esta clasificación no solo aplica a los productos a término (37 a 41.6 SDG) y posttérmino

( $\geq 42$  SDG), sino también para los productos pretérmino ( $\leq 37$  SDG) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). En cambio, el neonato pretérmino ve disminuido este periodo a expensas de la etapa prenatal. La etiología del DCP es multifactorial y pueden intervenir diferentes mecanismos fisiopatológicos, como: hipoxia, isquemia, procesos inflamatorios y/o infecciosos (Novak et al., 2018). De tal manera, se entiende como daño cerebral perinatal al complejo espectro neuropatológico de etiología multifactorial, ocurrido entre o durante, la SDG 20 al día 28 de vida extrauterina (ya sea un neonato prematuro, a término o posttérmino). El cual puede manifestarse con datos clínicos de encefalopatía durante la etapa neonatal. No obstante, no se debe confundir el daño cerebral perinatal con la encefalopatía neonatal. Este último, es un síndrome definido clínicamente como una alteración de la función neurológica en los primeros días de vida, que se manifiesta por la dificultad para iniciar y mantener la respiración con alteraciones en el tono, reflejos y/o nivel de conciencia, frecuentemente acompañado de crisis convulsivas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014). Alrededor del 50 al 80% de los neonatos que presentan encefalopatía tienen como antecedentes el haber sufrido hipoxia e isquemia (Kurinczuk et al., 2010; Lee et al., 2013). A este “tipo” de encefalopatía se le denomina encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal / perinatal. Debido a la inmadurez del sistema nervioso central (propia de la edad) se dificulta la focalización neurológica, siendo la semiología clínica insuficiente para establecer un patrón neuropatológico certero. Es decir, no se puede determinar el tipo de daño cerebral sufrido por el paciente mediante la exploración clínica ni al establecer el diagnóstico de encefalopatía neonatal. Sin embargo, ya se conoce que dependiendo de las SDG en las que se presenten los insultos hipóxico-isquémicos, se establecerán las características fisiopatológicas que a la postre determinarán el patrón neuropatológico. Por ejemplo, el patrón de daño supratentorial originado por hipoperfusión cerebral dependerá de la madurez del aporte vascular al momento del insulto. Como es en el caso del cerebro fetal o del neonato prematuro ( $< 36$  SDG), en donde existe un patrón vascular ventriculopetal que hace susceptible a la sustancia blanca periventricular a sufrir daño por hipoperfusión. Por el contrario, en

el cerebro del neonato a término existe un patrón vascular ventriculofugal, el cual convierte a la sustancia blanca subcortical y a la región cortical parasagital las zonas más susceptibles a daño por hipoperfusión (ver figura 2) (Chao et al., 2006). Además del patrón de madurez vascular, existen otros elementos (ej. matriz germinal, pre-oligodendrocitos, etc.), que dependiendo a la edad en que se presenten los insultos, determinarán el patrón neuropatológico y por ende la patología resultante. Dichas patologías se detallan en los siguientes apartados, así como el patrón neuropatológico que caracteriza a cada una ellas.



**Figura 2.** Maduración vascular cerebral y patrón neuropatológico por hipoperfusión en función de la edad gestacional al momento del insulto. **A.** Patrón de lesión perinatal en el paciente prematuro. El cerebro del neonato prematuro tiene un patrón vascular ventriculopetal, siendo la sustancia blanca periventricular la zona más susceptible a daño por hipoperfusión (área en rojo). **B.** Patrón de lesión perinatal en el paciente a término. A medida que el cerebro madura se desarrolla un patrón vascular ventriculofugal, por lo que las regiones parasagitales (corteza cerebral y sustancia blanca subcortical; área en rojo) y/o distales (territorio de un determinado vaso arterial; área en naranja) son las más susceptibles a la hipoperfusión.

En resumen, el DCP es un espectro neuropatológico en donde existe evidencia de alteración estructural en el encéfalo, por el contrario, la encefalopatía neonatal se restringe a un síndrome clínico con alteraciones en la función neurológica con o sin evidencia de daño estructural. El DCP suele ser dividido con relación a la población neonatal afectada: i) DCP en el paciente prematuro y, II) DCP en el paciente a término.

### 3.1 Daño Cerebral Perinatal en el Paciente Prematuro

Los principales patrones neuropatológicos que afectan a los neonatos / lactantes prematuros, reportados en la literatura actual (Haynes et al., 2013; Kinney & Volpe, 2012; Marín-Padilla, 1997; Pierson et al., 2007; Volpe, 2009a) son: leucomalacia periventricular (LPV), gliosis difusa de la sustancia blanca (GDSB), lesión neuronal – axonal de la sustancia blanca y gris, hemorragia de la matriz germinal – hemorragia intraventricular (HMG-HIV) e infarto hemorrágico periventricular (IHP).

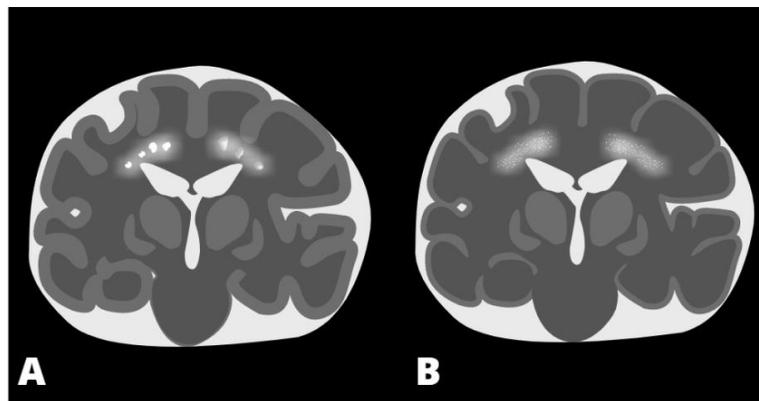
#### 3.1.1 Leucomalacia Periventricular

En el año de 1962, Banker y Larroche fueron los primeros en describir de manera muy completa la leucomalacia periventricular (LPV) como una forma de encefalopatía anóxica neonatal. Detallaron la evolución celular y la topografía que caracteriza a la patología, sugiriendo que el patrón de lesión estaba relacionado con las zonas limítrofes de la vascularización (Banker & Larroche, 1962). Décadas después, comenzó a estudiarse la LPV con técnicas de imagen no invasivas como la ultrasonografía transfontanelar o también denominado ultrasonido craneal (USG-TF o USc), el cual ha resultado ser una herramienta intrahospitalaria muy útil. A finales de la década de 1980´s surgió la imagen por resonancia magnética (IRM), revolucionando el campo de la neuroimagen debido a la información estructural que brindaba de forma no invasiva. Así mismo, en el año de 1988, Baker y cols. describieron la triada clásica de la LPV en la IRM, la cual consistía en: I) ventriculomegalia (a expensas de los ventrículos laterales) con bordes irregulares del cuerpo y trígono ventricular, II) disminución de la sustancia blanca periventricular (a nivel del trígono, pudiendo extenderse hasta el núcleo semioval) y III) surco periventricular prominente y profundo (Baker et al., 1988; Rutherford, 2002). En los

últimos años, la LPV ha sido ampliamente estudiada *in vivo* mediante IRM, así como *post mortem* mediante técnicas avanzadas de histología e inmunocitoquímica (Volpe, 2009a). Dichos estudios han permitido comprender mejor la patogénesis, siendo esto un fulcro para su clasificación actual.

### 3.1.1.1 Clasificación de la Leucomalacia Periventricular

Por definición, la LPV presenta dos componentes neuropatológicos: un componente necrótico periventricular focal y un componente gliótico difuso de la sustancia blanca cerebral. El componente necrótico focal se caracteriza por el desarrollo de quistes como consecuencia de la necrosis y cicatriz glial de la sustancia blanca. En donde, la necrosis focal puede ser macroscópica (quistes >1 mm) o microscópica (quistes ≤1 mm). La nomenclatura para diferenciar los subtipos de LPV depende del tamaño de la necrosis y/o cicatriz glial, y no del componente difuso. Denominándose LPV quística, a la LPV que presenta un componente necrótico focal macroquístico, más un componente de gliosis difusa en la sustancia blanca cerebral. En cambio, se denomina LPV no quística, a la LPV que presenta un componente necrótico focal microquístico, además de un componente de gliosis difusa de la sustancia blanca cerebral (ver figura 3) (Kinney, 2009; Volpe, 2009a; Volpe et al., 2011). Por lo tanto, es un error común referirse a la LPV no quística como “*LPV difusa*” con el propósito de diferenciarla de la LPV quística, ya que, tanto la LPV quística como la LPV no quística tienen un componente con astrogliosis y microgliosis difusa, así como quistes (pequeños o grandes).



**Figura 3.** Tipos de leucomalacia periventricular (LPV). **A.** LPV quística. Este patrón se caracteriza por presentar un componente necrótico periventricular focal (quistes >1 mm) y un componente

gliótico difuso en la sustancia blanca cerebral (área gris periventricular). **B.** LPV no quística. Esta variante también presenta gliosis difusa de la sustancia blanca cerebral (área gris periventricular), sin embargo, el componente necrótico focal es microquístico (quistes  $\leq 1$  mm).

### 3.1.1.2 Leucomalacia Periventricular Quística

La LPV quística se caracteriza por el desarrollo de quistes mayores de 1–2 mm como consecuencia de la necrosis y cicatriz glial de la sustancia blanca. La incidencia de la LPV quística ha ido en decremento considerable en las últimas dos décadas. Ha pasado de ser una de las principales formas de lesión de la sustancia blanca en prematuros sobrevivientes, a ser una de las presentaciones menos comunes en el daño cerebral perinatal en las unidades de cuidados intensivos neonatales de países desarrollados. Estudios recientes reportan que la incidencia de LPV quística en prematuros vivos oscila entre el 3 – 5 % (Back, 2015; Volpe et al., 2011). Teniendo como principal factor de riesgo, el peso al nacimiento  $< 1,500$  grs (Volpe et al., 2011), prematuridad y nacer en países en vías de desarrollo (Oestergaard et al., 2011). Al parecer, la disminución en la duración del uso de la ventilación mecánica ha influido en el decremento de la incidencia. Pudiendo ser este, un predictor en la aparición de LPV quística (Hamrick et al., 2004).

Como se comentó, la LPV quística se caracteriza por tener dos componentes histopatológicos: la necrosis periventricular focal macroscópica y la lesión difusa de la sustancia blanca periventricular. La necrosis focal ocurre en la sustancia blanca que es vascularizada por las arterias penetrantes largas y corresponde a la zona vascular limítrofe (Volpe, 2008). La región más frecuentemente afectada es la sustancia blanca occipital cercana al trígono ventricular y la sustancia blanca del centro semioval, próxima al foramen de Monro (Shuman & Selednik, 1980). Dicha predilección anatómica se debe a la vascularización y a la gran cantidad (90% a las 28 SDG) de oligodendrocitos inmaduros premielinizantes positivos al anticuerpo monoclonal anti-sulfatida O4 (pre-OLs O4). Los cuales son muy susceptibles a la hipoxia-isquemia, procesos infecciosos / inflamatorios, excitotoxicidad, radicales libres y especies reactivas de oxígeno (por ejemplo, el  $Fe^{+}$  libre en líquido

cefalorraquídeo secundario a HMG-HIV; ver el apartado de HMG-HIV) (Back, 2015; Kinney, 2009; Ortinau & Neil, 2015; Volpe et al., 2011). A continuación, se describen los dos componentes neuropatológicos de la LPV quística.

*Necrosis periventricular focal macroscópica:* Los primeros cambios citopatológicos ocurren entre las 6 – 12 horas posteriores al evento hipóxico-isquémico agudo. El tejido con lesión periventricular focal presenta necrosis coagulativa (Banker & Larroche, 1962) con ruptura axonal y extravasación de glutamato (el cual es uno de los principales mecanismos de excitotoxicidad) (Volpe, 2008; Volpe et al., 2011). En los días posteriores, existe una respuesta celular a través de la infiltración microglial, proliferación e hipertrofia astrocítica, hiperplasia endotelial y aparición de macrófagos espumosos (Volpe, 2008). En un periodo de 10 a 20 días el tejido se pierde (muerte pancelular) por necrosis licuefactiva y se forman los quistes característicos de la patología, que usualmente no comunican con los ventrículos laterales. En la fase crónica las lesiones quísticas desaparecen y ocurre una dilatación *ex-vacuo* del ventrículo lateral adyacente (Rutherford, 2002). La necrosis de la sustancia blanca genera anomalías en la sustancia gris, a consecuencia de la pérdida de las terminaciones axonales. Estas anomalías se localizan en la capa V de la corteza inmadura. Algunas neuronas no alcanzan sus objetivos subcorticales debido a la lesión. Otras neuronas sufren “transformaciones” y presentan un aspecto de “neuronas estrelladas pequeñas”, mientras otras presentan reabsorción dendrítica (centrípeta). Las neuronas piramidales pueden perder contacto con la capa I debido a la absorción distal progresiva (Marín-Padilla, 1997).

*Lesión difusa de la sustancia blanca periventricular:* En este componente se observa a la glía dañada con núcleos picnóticos (gliosis) y astrocitos hipertróficos (astrogliosis). A diferencia de la necrosis periventricular focal macroscópica, las lesiones son menos severas con un patrón más generalizado, pero sin afectar a todos los componentes celulares (Volpe, 2008). La detección de astrogliosis en este contexto es importante, ya que sugiere penumbra en la lesión de los pre-OLs (pudiendo ser reversible) con la posibilidad de recuperación (Kinney, 2009). En el

componente difuso, la célula más susceptible a la lesión es el pre-OLs O4, con muerte celular seguido de una reposición de pre-OLs. Sin embargo, esta estirpe celular puede presentar un fallo en la diferenciación (a su forma madura), teniendo como resultado hipomielinización. Las secuelas neuropatológicas de la LPV quística son la pérdida de sustancia blanca periventricular, ventriculomegalia lateral e hipomielinización (ver figura 4).

Los pacientes con LPV quística suelen desarrollar secuelas importantes, como la parálisis cerebral. Debido a la necrosis coagulativa y licuefactiva que se genera en la sustancia blanca periventricular a nivel del centro semioval, se afecta la corona radiada superior y, por consiguiente, lesión parcial o total del TCE. Usualmente los quistes son múltiples, mayores de 3 mm, bilaterales y con “cierta simetría”. Así mismo, pueden existir patrones focales de LPV quística de predominio unilateral, con hemiplejía y monoplejía como secuela (Ancel et al., 2006). Dentro de las secuelas motoras más graves está la: cuadriplejía, hemiplejía y diplejía. Siendo la más común esta última (Volpe, 2009a). Sin embargo, varios autores (Ancel et al., 2006; Hamrick et al., 2004; Niemann et al., 1994) han reportado que no es infrecuente la LPV quística de predominio unilateral.

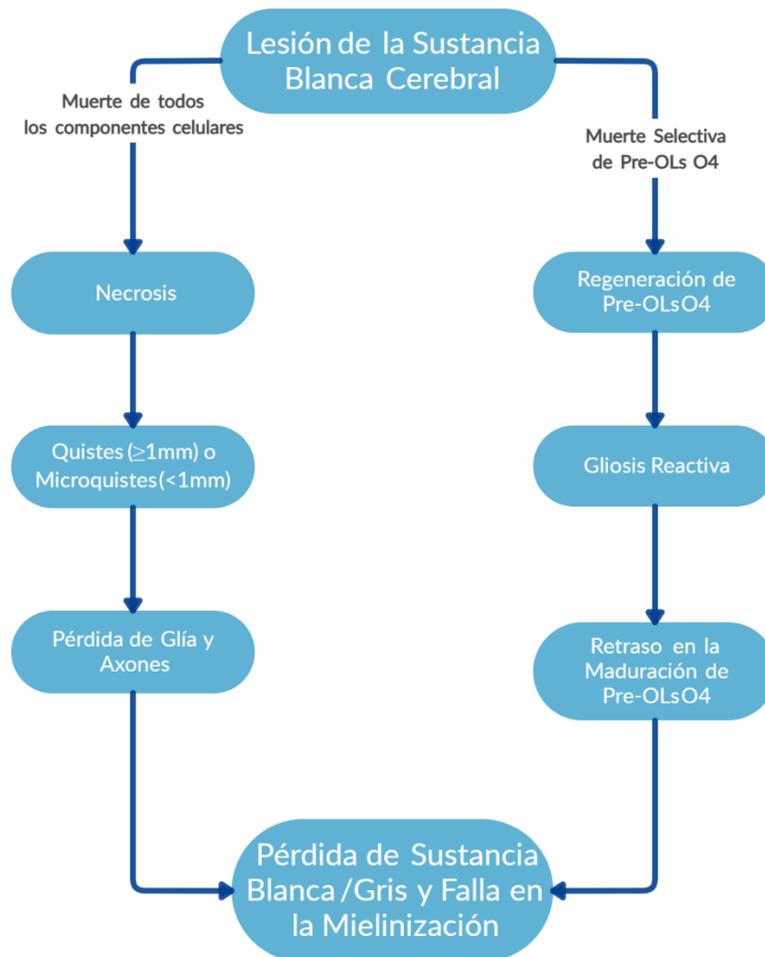
### 3.1.1.3 Leucomalacia Periventricular No Quística

La LPV no quística se caracteriza por la presencia de quistes menores de 1–2 mm, así como por la presencia de astrogliosis y microgliosis difusa en la sustancia blanca cerebral. A la inversa de la LPV quística, la incidencia de la LPV no quística ha aumentado considerablemente en las últimas dos décadas. La LPV no quística se ha convertido en una de las principales patologías del DCP, estando presente en el 90% de los casos de LPV y en el 50% de los prematuros que nacieron con un peso <1,500 grs (Volpe et al., 2011).

En términos generales, los cambios citopatológicos ocurridos en la LPV no quística son similares a los descritos en el apartado de LPV quística. Sin embargo, se han reportado algunas diferencias sutiles, en las que destacan: i) sustancia blanca cerebral con lesiones más delimitadas y de menor severidad, ii) las áreas de necrosis evolucionan a cicatrices gliales (no quistes), iii) predomina la muerte de

pre-OLs y, iv) marcada activación difusa de astrocitos y microglía en la sustancia blanca cerebral (Haynes et al., 2003; Volpe, 2008). La principal secuela neuropatológica de la LPV no quística es la hipomielinización (déficit en los OLs maduros productores de mielina; ver figura 4) y en casos más severos, un ligero / moderado aumento de los ventrículos laterales.

La LPV no quística se correlaciona con problemas cognitivos, atencionales, conductuales y de socialización en etapas posteriores de la vida. Tales problemas incluyen deficiencias en la inteligencia, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y control de impulsos. Generalmente, los pacientes con LPV no quística no presentan discapacidad o alteraciones motoras severas (Volpe, 2009a).



**Figura 4.** Lesión de la sustancia blanca cerebral en la leucomalacia periventricular. *Pre-OLs O4: Oligodendrocitos inmaduros Premielinizantes positivos al anticuerpo monoclonal anti-sulfatida O4.*

### 3.1.2 Gliosis Difusa de la Sustancia Blanca

La gliosis difusa de la sustancia blanca (GDSB) es un hallazgo neuropatológico bastante común en estudios *post mortem* de lactantes prematuros (41%) (Pierson et al., 2007) y modelos animales (100% en la primera semana posterior al evento hipóxico-isquémico) (Riddle et al., 2011). No obstante, se desconoce su incidencia en lactantes prematuros sobrevivientes y su impacto en el neurodesarrollo a largo plazo (Haynes et al., 2013). A este patrón lo define la activación difusa de los astrocitos de la sustancia blanca cerebral. A diferencia de la LPV, este patrón carece de un componente focal necrótico asociado y pérdida neuronal – axonal (Haynes et al., 2013; Pierson et al., 2007). Pareciera que la GDSB fuera la antesala de un cuadro de mayor severidad como la LPV, sin embargo, esto no ha sido demostrado (Kinney & Volpe, 2012).

### 3.1.3 Lesión Neuronal – Axonal de la Sustancia Blanca y Gris

La lesión neuronal – axonal está presente en un 30–40% de los casos de LPV confirmados por autopsia (Marín-Padilla, 1997; Pierson et al., 2007). Actualmente, la lesión neuronal – axonal se considera un espectro neuropatológico muy amplio, que puede presentarse tanto en sustancia blanca cerebral (neuronas de la subplaca y axones) (Kinney et al., 2012), sustancia gris cortical, sustancia gris subcortical (tálamo, ganglios de la base) y cerebelo (corteza, núcleo dentado) (Pierson et al., 2007; Volpe, 2009a). La necrosis de la sustancia blanca genera anormalidades en la sustancia gris a consecuencia de la pérdida de las terminaciones axonales. Algunas neuronas no alcanzan sus objetivos subcorticales debido a la lesión. Otras neuronas sufren “transformaciones” y presentan un aspecto de “neuronas estrelladas pequeñas”, mientras otras presentan reabsorción dendrítica (centrípeta) (Kinney, 2009; Marín-Padilla, 1997). En la corteza, las anormalidades se localizan fundamentalmente en la capa V con una marcada reducción en la densidad de neuronas (Andiman et al., 2010). Las neuronas piramidales pueden perder contacto con la capa I debido a la absorción distal progresiva (Marín-Padilla, 1997). Las estructuras subcorticales con pérdida neuronal significativa son el tálamo, globo pálido y el núcleo dentado del cerebelo. Las estructuras con gliosis significativa son el tálamo, ganglios de la base y el puente de Varolio. La pérdida neuronal y gliosis

en tálamo y ganglios de la base son lesiones casi exclusivas de la LPV (Pierson et al., 2007). La presencia de lesión neuronal – axonal en pacientes con LPV es lo que se denomina como encefalopatía del prematuro (Volpe, 2005, 2009a).

#### 3.1.4 Hemorragia de la Matriz Germinal – Hemorragia Intraventricular

La hemorragia intraventricular es una de las principales complicaciones que sufre el prematuro temprano y extremo. La principal causa de hemorragia intraventricular es la ruptura de los vasos que irrigan a la matriz germinal, denominándose hemorragia de la matriz germinal – hemorragia intraventricular (HMG-HIV) (Ballabh, 2014). La HMG-HIV es la hemorragia más común de las hemorragias intracraneales en el periodo perinatal, teniendo como principal factor de riesgo el muy bajo peso al nacimiento (<1,500 grs) y el extremadamente bajo peso al nacimiento (<1,000 grs) (Kenet et al., 2011). La HMG-HIV afecta al 15–20% de los lactantes prematuros nacidos antes de las 32 SDG (Szpecht et al., 2016). Mientras la HMG-HIV rara vez se presenta durante el nacimiento, del 80 al 90% de los casos ocurren en las primeras 72 horas de vida. Hasta el 50% de los casos ocurren en las primeras 24 horas de vida (Kenet et al., 2011). La HMG-HIV atípica se ha relacionado con hiperglicemia (Auerbach et al., 2013) y coagulopatías; sangrados severos posteriores a las 96 horas y sin factores de riesgo que expliquen el evento (Harteman et al., 2012; Ment et al., 2014). No obstante, aún no está clara esta relación (Kenet et al., 2011; Kuperman et al., 2013). Existen reportes de HMG-HIV en etapa fetal (Righini et al., 2013), sin embargo, este no es un hallazgo usual y su etiología (malformaciones) es diferente a la habitual (hipoxia-isquemia).

##### 3.1.4.1 Matriz Germinal y Patogénesis

La matriz germinal es una estructura proliferativa (células precursoras de neuronas y glía) transitoria que se encuentra adyacente al núcleo caudado y por debajo del epéndimo ventricular (Ballabh, 2014). La matriz germinal contiene una estructura llamada eminencia ganglionar, la cual está dividida en tres regiones: medial, lateral y caudal (posterior). A su vez, podemos subdividir a la región medial y lateral en 2 subcomponentes; dorsal y ventral (Corbin et al., 2008; Pauly et al., 2013). Debido a la expansión de los hemisferios cerebrales, la eminencia ganglionar va adquiriendo

una forma de “C”. En donde, la parte superior (eminencia ganglionar lateral) se encuentra en el centro del piso de la asta frontal del ventrículo lateral, con el núcleo caudado en un costado. La porción inferior (eminencia ganglionar medial) se encuentra en el techo de la asta temporal, adyacente al núcleo basolateral de la amígdala. Ambas porciones se continúan hacia el occipital (eminencia ganglionar caudal) (Ulfig, 2002). La eminencia ganglionar es una región proliferativa que tiene un pico de actividad alrededor de las 15 SDG e involuciona a las 34 – 36 SDG (Del Bigio, 2011). Es una de las principales fuentes de producción de precursores neuronales en ganglios basales, amígdala y tálamo (Del Bigio, 2011), así como de interneuronas inhibitorias GABA (Del Bigio, 2011; Zecevic et al., 2011). A pesar de que la matriz germinal involuciona, persisten durante la etapa adulta pequeñas cantidades de células pluripotenciales en la zona subventricular (Moe et al., 2005). La matriz germinal esta irrigada por una vasta y frágil red vascular altamente sensible a los cambios de flujo, lo que la hace susceptible a sufrir HMG-HIV. De las cuales, la mayoría se presentan en la eminencia ganglionar (en las porciones medial y lateral).

La patogénesis de la HMG-HIV es multifactorial, pero destacan los siguientes elementos: 1) fragilidad inherente de la vasculatura de la matriz germinal, 2) alteraciones del flujo cerebral sanguíneo y 3) alteraciones en la coagulación. Como factores de riesgo podemos encontrar al parto vaginal, Apgar bajo, síndrome de distress respiratorio severo, ventilación mecánica, hipoxia, hipercapnia, neumotórax, conducto arterioso persistente, crisis convulsivas, sepsis, acidosis, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada, por mencionar algunos (Ballabh, 2014).

*Fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal:* Los vasos de la matriz germinal tienen una capa endotelial con uniones estrechas, escasos pericitos y deficiencia de fibronectina en la lámina basal inmadura. Además, los pies terminales de los astrocitos muestran una disminución en la expresión de la proteína que da soporte a la estructura del astrocito, la proteína ácida fibrilar glial. Todas estas características contribuyen a que la vasculatura de la matriz germinal sea propensa

a la ruptura y extravasación de sangre al subepéndimo (Ballabh, 2014). Los vasos implicados en este tipo de lesiones son la arteria recurrente de Heubner (Hambleton & Wigglesworth, 1976) y la arteria estriatal lateral (Kuban & Gilles, 1985), principalmente.

*Alteraciones del flujo cerebral:* Toda alteración en el flujo cerebral secundaria a hipoxia e isquemia cerebral juega un papel fundamental en la patogénesis de la HMG-HIV; la isquemia seguida de reperfusión no es la excepción. Las principales alteraciones del flujo cerebral son: 1) fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral con cambios de presión que se transmiten al frágil sistema venoso y plexo coroideo (Kenet et al., 2011). 2) Alta presión venosa cerebral, por ejemplo: neumotórax, ventilación con alta presión, labor de parto prolongado y parto vaginal. 3) Alteraciones en la presión arterial (Ballabh, 2014).

*Alteraciones en la coagulación:* Este elemento patogénico no ha sido probado de manera satisfactoria (Kenet et al., 2011; Kuperman et al., 2013). Sin embargo, algunos autores lo consideran parte de la patogénesis, sobre todo en HMG-HIV de presentación atípica (sangrados posteriores a las 96 horas neonatales y/o en ausencia de factores de riesgo). Los mecanismos propuestos son: trombocitopenia (Lupton et al., 1988), factores procoagulantes (Harteman et al., 2012; Shirahata et al., 1990) y polimorfismo genético (Göpel et al., 2006; Ment et al., 2014).

#### 3.1.4.2 Grados de la Hemorragia de la Matriz Germinal – Hemorragia Intraventricular

En 1978, Papile y cols. estratificaron la HMG-HIV por medio de tomografía computarizada, se realizó de acuerdo con la severidad del sangrado, clasificándola en (Papile et al., 1978):

- Grado I: Hemorragia en territorio de la matriz germinal sin HIV.
- Grado II: HIV sin dilatación ventricular.
- Grado III: HIV con dilatación ventricular.
- Grado IV: HIV severa con hemorragia intraparenquimatosa asociada.

En 1987 Gould y cols. proponen que la HMG-HIV severa con hemorragia intraparenquimatosa asociada (antes grado IV) es realmente un infarto venoso secundario a la HMG-HIV con evolución hemorrágica de la sustancia blanca periventricular, denominándolo infarto-hemorrágico periventricular (IHP) (Gould et al., 1987). Debido a que el USG-TF es la herramienta más práctica y útil para el diagnóstico de esta patología en etapas agudas y subagudas, se modificó la clasificación inicial de Papile y cols. La clasificación más utilizada en la actualidad es la siguiente:

- Grado I: HMG sin o mínima HIV (<10% del área del ventrículo lateral en un corte parasagital).
- Grado II: HIV (10 al 50% del área del ventrículo lateral en un corte parasagital; sin dilatación ventricular).
- Grado III: HIV (>50% del área del ventrículo lateral en un corte parasagital; usualmente existe dilatación ventricular).
- IHP: Ecodensidades periventriculares con HIV severa asociada (dejo de considerarse en la clasificación de HMG-HIV, ya que es una complicación de esta; su mecanismo neuropatológico es diferente).

Cabe mencionar que la mejor “vista” para la detección de la HMG-HIV es el corte coronal. Para establecer los grados suele ser más útil la imagen parasagital (Volpe, 2008).

Existen varios trabajos en donde se reportan diversos porcentajes de parálisis cerebral y alteraciones neurosensoriales asociadas a los grados I y II de la HMG-HIV. Esta variabilidad de resultados puede explicarse por la metodología utilizada, en donde los diagnósticos se basan principalmente en el USG-TF (sin IRM en la mayoría de los casos). Brouwer y cols. reportaron en el 2014 que en una población de 705 lactantes ( $\leq 30$  SDG) se presentó un 0% y 4% de parálisis cerebral en pacientes con HMG-HIV grado I y II, respectivamente (Brouwer et al., 2014). No obstante, existe la necesidad de estudiar a este tipo de pacientes mediante USG-TF seriado (evolución de la HMG-HIV) e IRM en etapas tempranas. Lo anterior con

la finalidad de poder segregar a los lactantes con HMG-HIV aislada, de los lactantes con HMG-HIV y otras lesiones asociadas.

### 3.1.5 Infarto-Hemorrágico Periventricular

El infarto-hemorrágico periventricular (IHP), antes grado IV de la HMG-HIV, es una entidad patológica que se origina como una complicación de la HMG-HIV. Sin embargo, su patogénesis es diferente debido al infarto-hemorrágico de venas terminales. Junto con la LPV quística, el IHP es una de las patologías más devastadoras y con peor pronóstico motor para el lactante prematuro. Mientras que la incidencia de la LPV quística ha disminuido, el IHP se ha mantenido estable con el paso de las décadas. Hasta el 11% de los lactantes <32 SDG y el 8% de los lactantes <1,500 grs, desarrollan IHP (Soltirovska Salamon et al., 2014). Pudiendo llegar hasta el 45% en los lactantes con peso entre 500 y 750 grs al momento del nacimiento (Wilson-Costello et al., 2005).

Debido a que es una complicación de la HMG-HIV severa; la patogénesis hasta este punto es la misma. En el momento que la HMG-HIV llega a ocupar la totalidad del ventrículo lateral, se produce una compresión mecánica al tejido ipsilateral adyacente. Dicha compresión, altera el flujo de las venas terminales periventriculares. El resultado es un infarto venoso que evoluciona a una hemorragia periventricular (Gould et al., 1987; Volpe, 2008). La principal secuela clínica del IHP es la hemiparesia espástica. En donde, se afecta principalmente la extremidad inferior a diferencia del infarto de la arteria cerebral media, siendo en este tipo de lesiones la extremidad superior la más afectada. Esto se debe a la topografía de la lesión. En el IHP se lesiona la sustancia blanca periventricular y, por consiguiente, las fibras del TCE que descienden de la corteza motora sagital y en menor medida de la corteza motora parasagital. Importantemente, la lesión puede extenderse hasta la encrucijada parieto-occipital, afectando fibras cruciales para funciones de asociación, integración visual, audición y somatosensoriales (Volpe, 2009a). En caso de que se afecte el lóbulo temporal y/o frontal, pueden presentarse problemas de conducta, cognitivos, motores (hemiparesia) y visuales (Soltirovska Salamon et al., 2014).

### 3.1.6 Encefalopatía del Prematuro

La encefalopatía del prematuro (EP) resulta de un espectro neuropatológico heterogéneo y multifactorial (hipoxia, isquemia, procesos infecciosos y/o inflamatorios) que afecta a la sustancia blanca y gris del lactante prematuro (Haynes et al., 2013; Kinney, 2009). Los patrones neuropatológicos distintivos de la EP son la LPV y la lesión neuronal – axonal. Sin embargo, otros procesos patológicos como: HMG-HIV, IHP y alteraciones cerebelosas (atrofia y subdesarrollo), pueden acompañar al espectro neuropatológico de la EP (Kinney & Volpe, 2012). Debido a esta variedad de presentaciones histopatológicas, el estudio clínico de la EP resulta complejo e intrincado. Sobre todo, si se considera que un solo patrón neuropatológico (HMG-HIV principalmente) puede resultar ser un “mecanismo patogénico” para el desarrollo de otra lesión encefálica (ej. LPV, lesión neuronal – axonal y/o IHP) (Kuban et al., 1999; Larroque et al., 2003; Volpe et al., 2011), incluso a distancia (atrofia y subdesarrollo cerebeloso) (Kinney & Volpe, 2012; Limperopoulos et al., 2005; Volpe, 2009b). Dando como resultado, patrones mixtos con 2 o más lesiones en diferentes etapas y con evolución disímil cada una; una “verdadera” EP. De hecho, la HMG-HIV sin dilatación ventricular (grado I-II) aumenta hasta 9 veces el riesgo de padecer LPV o IHP. Peor aún, la HMG-HIV con dilatación ventricular (grado III) puede aumentar hasta 29 veces el riesgo de padecer LPV o IHP en lactantes prematuros (Kuban et al., 1999). En la tabla 1 se detallan las principales características histopatológicas de la EP en el cerebro humano.

**Tabla 1. Principales características histopatológicas de la encefalopatía del prematuro en el cerebro humano (tomado de Kinney & Volpe, 2012)**

- (1) Sustancia Blanca
  - (a) Leucomalacia periventricular en la sustancia blanca telencefálica
    - (i) Necrosis periventricular focal en diferentes etapas (aguda, en evolución y macro y/o microquistes)
    - (ii) Activación microglial y gliosis en la sustancia blanca circundante
    - (iii) Pérdida temprana de pre-OLs
    - (iv) Expresión de marcadores de estrés oxidativo y nitrosativo por pre-OLs
    - (v) Posible retraso en la maduración de los pre-OLs
    - (vi) Alteraciones en la formación de mielina
    - (vii) Aumento en la producción de citocinas de los macrófagos, microglía activada y astrocitos reactivos
  - (b) Daño axonal generalizado, dentro y lejos de los focos necróticos
  - (c) Déficit de neuronas dentro de los focos necróticos, en la sustancia blanca distante de los focos necróticos y en la región de la subplaca
  - (d) Neuronas migratorias postmitóticas como posible evento reparador
  - (e) Gliosis de la sustancia blanca cerebelosa
- (2) Sustancia gris
  - (a) Pérdida neuronal y/o gliosis de la corteza cerebral, tálamo, globo pálido, hipocampo, cerebelo y tallo cerebral en diferentes combinaciones y en diferentes grados (afectando principalmente tálamo y ganglios basales)
- (3) Hemorragias
  - (a) Subpial
  - (b) Subaracnoidea
  - (c) Matriz germinal con supresión de la proliferación celular
  - (d) Cerebelosa
- (4) Infartos
  - (a) Microinfartos talámicos
  - (b) Infartos focales en la corteza cerebral

### 3.2 Daño Cerebral Perinatal en el Paciente a Término

El DCP sufrido por el neonato a término resulta ser también un espectro neuropatológico heterogéneo de etiología multifactorial (al igual que el DCP en el paciente prematuro). Es decir, el espectro neuropatológico del DCP en el paciente a término está compuesto por varios patrones o tipos de lesiones que, a su vez, son

producto de múltiples / diversas etiologías. No obstante, y a pesar de que pueden ser múltiples las causas, podemos clasificar el DCP de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos que determinan el patrón de lesión. Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el DCP del neonato a término son: hipoxia-isquemia, enfermedad vascular cerebral y hemorragia intracraneal (Hagberg et al., 2016).

### 3.2.1 Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

Los principales patrones neuropatológicos de la encefalopatía hipóxico-isquémica del neonato a término son: necrosis neuronal selectiva, lesión cerebral parasagital, y lesión de la sustancia blanca cerebral.

#### 3.2.1.1 Necrosis Neuronal Selectiva

La necrosis neuronal selectiva es la lesión más común de la encefalopatía hipóxico-isquémica del neonato a término (presente hasta en el 80% de las IRM de lactantes con este diagnóstico). La topografía de la lesión neuronal depende en gran parte de la severidad, características temporales y edad gestacional del neonato al momento de la agresión. Se han descrito en el neonato a término tres variantes de este tipo de lesión: 1) la lesión *neuronal difusa* que afecta principalmente la corteza cerebral, sustancia gris subcortical (nuclear profunda) y tallo cerebral. Este tipo de lesión ocurre en eventos severos y prolongados. 2) La lesión *cerebrocortical – nuclear profunda* que se presenta en insultos relativamente prolongados de moderados a severos y afecta especialmente putamen y tálamo. Por último, 3) la lesión *nuclear profunda – tallo cerebral* característica de eventos severos relativamente abruptos (Volpe et al., 2018).

#### 3.2.1.2 Lesión Cerebral Parasagital

La lesión cerebral parasagital o también denominada infarto de zonas limítrofes (mejor conocida por su término en inglés “watershed injury”) afecta a la corteza cerebral y a la sustancia blanca subcortical con una distribución bilateral y, aunque suele ser simétrica, puede ser más severa en un hemisferio. Suele afectarse más la región parieto-occipital que la región anterior. Este patrón de lesión se ha identificado por estudios de neuroimagen en el 40 – 60% de los neonatos a término

con asfixia. Se desconoce la evolución patológica precisa de este tipo de lesiones, sin embargo, la atrofia de circunvoluciones (ulegiria) y de los giros son los correlatos neuropatológicos propios de la etapa crónica (Volpe et al., 2018).

### 3.2.1.3 Lesión de la Sustancia Blanca Cerebral

Es poco común la lesión de la sustancia blanca cerebral como patrón neuropatológico dominante en neonatos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (15% de los lactantes a término presentan este tipo de lesión como la anomalía dominante). Las características neuropatológicas de este patrón son similares a las de la LPV no quística, con un patrón de distribución periventricular y central en la sustancia blanca cerebral y probable afectación de los pre-OLs (Volpe et al., 2018). Las características neuropatológicas de la LPV han sido detalladas en el apartado de “DCP en el paciente prematuro”.

### 3.2.2 Enfermedad Vasculat Cerebral Perinatal

La enfermedad vascular cerebral perinatal (EVC perinatal; mejor conocida por su término en inglés “perinatal stroke”) es todo proceso isquémico o hemorrágico ocurrido entre la semana 20 de gestación al día 28 de vida postnatal. No obstante, la EVC perinatal hemorrágica o hemorragia intraparenquimatosa neonatal suele ser considerada por la mayoría de los autores como un tipo de hemorragia intracraneal (Hong & Lee, 2018; Raju et al., 2007; Volpe et al., 2018), quedando a menudo fuera de la clasificación de la EVC perinatal. Por lo que, los términos “EVC perinatal” (perinatal stroke) y “EVC perinatal isquémica” (ischemic perinatal stroke) suelen ser empleados de manera indistinta para referirse a un accidente cerebrovascular de tipo isquémico ocurrido en la etapa perinatal. Para evitar confusión en el presente trabajo se puntualizará en todo momento el tipo de EVC, ya sea EVC isquémico o EVC hemorrágico (hemorragia intraparenquimatosa). Sin embargo, la hemorragia intraparenquimatosa se detallará en el apartado de hemorragia intracraneal.

La EVC perinatal se presenta con mayor frecuencia en el periodo neonatal y suele afectar al neonato nacido a término, en donde el 80% corresponde a procesos isquémicos arteriales y el 20% a la trombosis venosa cerebral o hemorragia (Volpe et al., 2018).

### 3.2.2.1 Enfermedad Vascular Cerebral Isquémica

La EVC perinatal isquémica se define como un grupo de condiciones heterogéneas en las que se produce una perturbación focal del flujo sanguíneo cerebral secundario a una trombosis venosa cerebral o arterial o por embolización, entre la semana 20 de gestación y el día 28 de vida postnatal, confirmado a través de estudios de neuroimagen o neuropatológicos (Raju et al., 2007). Por consiguiente, la EVC isquémica se clasifica en relación con el tipo de vaso afectado, dividiéndose en: infarto isquémico arterial y trombosis venosa cerebral.

#### 3.2.2.1.1 Infarto Isquémico Arterial

El infarto isquémico arterial (IIA) perinatal es relativamente frecuente con una incidencia de hasta 1 en 2,300 nacidos vivos a término (Schulzke et al., 2005). De hecho, más de la mitad de los niños con parálisis cerebral nacen a término y, en muchas instancias, la etiología fue una EVC isquémica focal (Moster et al., 2010). Este tipo de patrón neuropatológico se caracteriza por presentar necrosis de todos los elementos celulares con una topografía focal y específica que corresponde al territorio de un determinado vaso arterial. El IIA perinatal se presenta generalmente en neonatos >36 SDG del género masculino (>60%). Alrededor del 75% de los IIA son unilaterales, en donde la mayoría de estos casos (85%) está involucrada la arteria cerebral media. Del 55–65% de los infartos unilaterales de la arteria cerebral media son del lado izquierdo (Volpe et al., 2018). La patogénesis se ha asociado con el paso de un embolo (proveniente de la placenta o circulación venosa fetal) a través del foramen oval permeable, dando como resultado una oclusión arterial. Existen múltiples factores de riesgo para el IIA, en los que destacan factores protrombóticos, maternos (preeclampsia, infecciones maternas, tipo de parto) y asociados al neonato (hipoxia, sepsis y cardiopatías) (Lee et al., 2005; Volpe et al., 2018). El IIA es una de las principales etiologías de la parálisis cerebral hemipléjica (Kirton, 2013).

El IIA perinatal se subclasifica de acuerdo al momento en el que ocurre o se detecta, dividido en: i) IIA prenatal / fetal (entre la semana 20 de gestación y el trabajo de parto), ii) IIA neonatal (nacimiento al día 28 postnatal) y iii) IIA

presuntamente perinatal (diagnosticado después del día 28 postnatal, pero se presume que ocurrió en la etapa perinatal) (Raju et al., 2007). Las crisis convulsivas son las manifestaciones clínicas más comunes del IIA neonatal. Sin embargo, en algunos casos el diagnóstico se establece meses después. El IIA presuntamente perinatal suele ser detectado por la presencia de un déficit neurológico focal entre los 4 y 8 meses de edad; hemiparesia en la mayoría de los casos (Kirton, 2013; Volpe et al., 2018).

#### 3.2.2.1.2 Trombosis Venosa Cerebral

La trombosis venosa cerebral (TVC) o trombosis de senos venosos cerebrales es menos frecuente que IIA neonatal con una incidencia de 0.6 – 12 por cada 100, 000 nacidos vivos. El diagnóstico de la TVC es muy complicado debido a la falta de conocimiento de los médicos, a la presentación clínica inespecífica y a la dificultad en el diagnóstico imagenológico (Volpe et al., 2018).

La TVC se presenta aproximadamente en el 65% de los casos en el seno sagital superior, especialmente en la porción posterior, y el resto afecta al seno lateral o a las venas profundas (ej. seno recto o vena de Galeno). El infarto está presente en el 40% al 60% de los casos; el edema cerebral es el principal hallazgo en ausencia de infarto. Los infartos se caracterizan por ser hemorrágicos. La hemorragia intraventricular está presente en el 35% al 55% de los casos y a menudo se asocia con el infarto que afecta al tálamo y a la cápsula interna. La patogénesis del TVC muestra similitudes con la del IIA neonatal (Volpe et al., 2018). Se han descrito múltiples factores de riesgo para la TVC, en los que destacan factores maternos como preeclampsia, diabetes gestacional, fiebre materna y corioamnionitis. También se ha asociado con TVC, la presencia de factores de riesgo que presupongan hipoxia y/o isquemia neonatal (ej. resucitación neonatal, acidosis, enfermedad cardíaca congénita, deshidratación), así como procesos infecciosos / inflamatorios (sepsis o meningitis) (Lee et al., 2005; Moharir et al., 2011; Volpe et al., 2018). Moharir y colaboradores analizaron una cohorte de neonatos que sufrieron TVC durante el periodo del 1992–2009. Dicho estudio

mostró que el 88% de los neonatos con TVC tenían al menos un factor de riesgo y solo el 39% presentaba múltiples factores de riesgo (Moharir et al., 2011).

### 3.2.3 Hemorragia Intracraneal

Cada vez se reconoce más la hemorragia intracraneal (HIC) en neonatos a término, aunque se desconoce su verdadera incidencia y prevalencia debido a que varía de un estudio a otro. Estudios recientes por IRM han revelado su presencia en neonatos asintomáticos. Los neonatos con HIC que presentan datos clínicos suelen manifestar apnea, bradicardia y crisis convulsiones. La mayoría de los pacientes son tratados sin intervención quirúrgica. Varios factores aumentan el riesgo de HIC sintomática en recién nacidos a término, incluyendo el parto prolongado o distócico, con fórceps o con ventosa, así como la primiparidad, la alta multiparidad y el peso fetal extremo (Hong & Lee, 2018). Otros factores etiológicos son traumas, coagulopatías, alteraciones vasculares (ej. malformaciones, aneurismas, coartación de la aorta), tumores cerebrales, oxigenación por membrana extracorpórea, entre otros (Volpe et al., 2018). Los principales tipos de HIC en el neonato a término son: la hemorragia epidural, hemorragia subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa, hemorragia intraventricular y hemorragia cerebelosa. La hemorragia subdural es la HIC más común en los neonatos a término. La hemorragia intraventricular se reconoce cada vez más en el neonato / lactante a término, sobre todo en relación con la TVC y/o con lesión cerebral hipóxico-isquémica. El infarto hemorrágico es una de las principales causas de hemorragia intraparenquimatosa y esta se produce cuando un vaso se rompe por liberación de la obstrucción arterial, por un aumento en la presión venosa o cuando hay pequeños sangrados a través de los capilares dañados y de manera concomitante existe una alteración en la coagulación. La clínica y el pronóstico de las HIC es muy variable y dependerá del tipo, lugar y extensión de la hemorragia (Volpe et al., 2018). En la tabla 2 se presenta una correlación entre las principales patologías que causan DCP y la población neonatal susceptible, así como la edad gestacional y periodo perinatal en la que frecuentemente ocurren dichas lesiones.

<b>Tabla 2. Temporalidad de las principales patologías que causan daño cerebral perinatal</b>			
<b>Patología</b>	<b>Neonato frecuentemente afectado</b>	<b>Edad gestacional a la que frecuentemente ocurre la lesión</b>	<b>Etapa perinatal más frecuente</b>
Leucomalacia periventricular quística	Prematuro	24 – 29	Prenatal > neonatal
Hemorragia de la matriz germinal - hemorragia intraventricular	Prematuro	24 – 29	Hipoxia-isquemia → Neonatal (<72 hrs)
			Coagulopatías → Neonatal (>96 hrs)
Infarto hemorrágico periventricular	Prematuro	24 – 29	Neonatal (48 a 96 hrs)
Infarto isquémico arterial	A término	≥36	Neonatal (1er al 7mo día)

#### 4. Diagnóstico y Evaluación del Daño Cerebral Perinatal

A través de diversos métodos indirectos como sistemas de puntuación clínica, biomarcadores y evaluación bioquímica, puede establecerse el diagnóstico y severidad del DCP. Sin embargo, la IRM es la técnica más sensible para la detección del DCP, permitiendo delinear con precisión la topografía y gravedad de la lesión cerebral en el recién nacido y lactante. En este sentido, la topografía y la severidad del DCP juegan un papel fundamental en el establecimiento de las secuelas a mediano y largo plazo, independientemente del patrón neuropatológico (Hinojosa-Rodríguez et al., 2017). El DCP presenta una gran variedad de resultados adversos en función de la topografía y la gravedad de la lesión cerebral, que van desde anomalías leves en la infancia (por ejemplo, retraso en la adquisición de hitos del neurodesarrollo) hasta secuelas neurológicas graves que causan discapacidad permanente. La parálisis cerebral es la principal causa de discapacidad motora en la infancia y, quizá, la secuela más grave a largo plazo del DCP de moderado a severo (Novak et al., 2017).

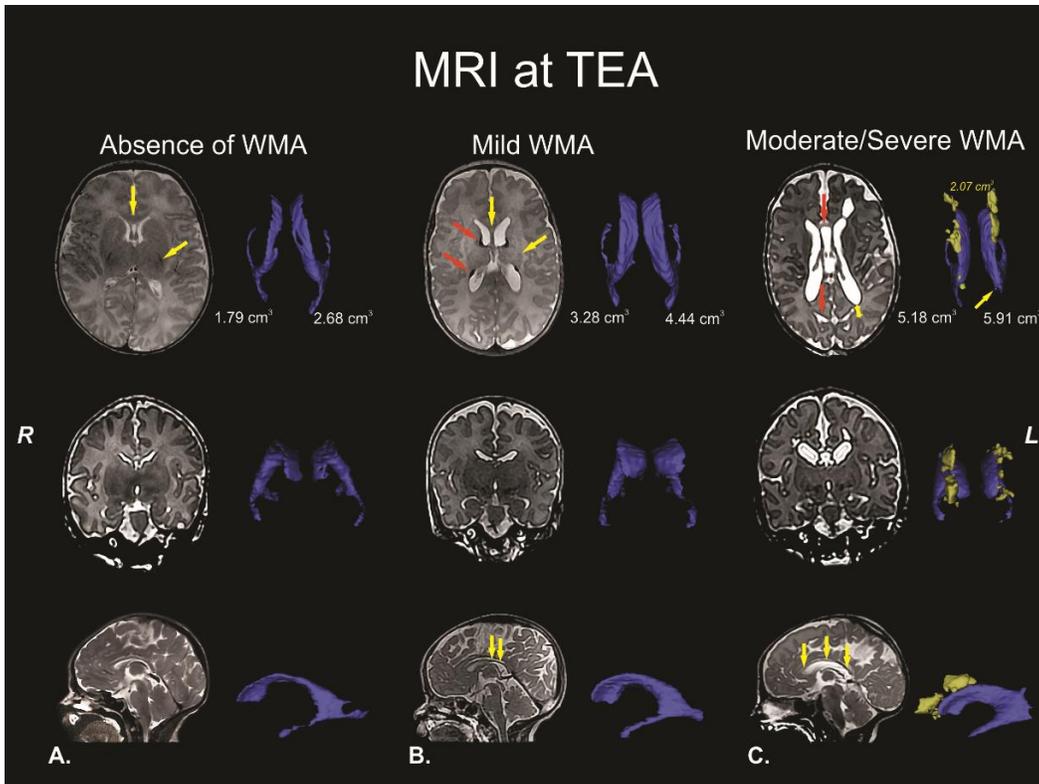
#### 4.1 Neuroimagen Cualitativa del Daño Cerebral Perinatal

El USG-TF y la IRM cualitativa son las principales técnicas de neuroimagen utilizadas en ambientes hospitalarios para el diagnóstico y caracterización del DCP (de Vries et al., 2015; Rutherford et al., 2010; Tusor et al., 2014). El USG-TF es un estudio no invasivo de bajo costo, que permite examinar al neonato de alto riesgo para daño neurológico sin la necesidad de movilizarlo de la unidad de cuidados intensivos neonatales. De esta manera, se pueden obtener imágenes en el periodo neonatal temprano que ayuden al médico a determinar el momento de aparición de la lesión (Sarkar et al., 2015; van Wezel-Meijler et al., 2010). El USG-TF permite detectar lesiones quísticas de la sustancia blanca supratentorial, daño cerebeloso (Steggerda et al., 2009), así como un seguimiento evolutivo de las HMG-HIV (Kwon et al., 2014). No obstante, el USG-TF no es efectivo para la detección de lesiones sutiles y/o difusas de la sustancia blanca y gris (Parodi et al., 2015). Siendo esta técnica una opción de primera línea para el estudio de seguimiento del prematuro con un estado delicado de salud en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Por otro lado, la IRM cualitativa es una técnica de imagen no ionizante que posibilita la valoración de la mayoría de las estructuras encefálicas que comúnmente suelen afectarse en el neonato y paciente pediátrico. La IRM permite evaluar: 1) el contraste entre sustancia blanca y gris encefálica (T1W), 2) proceso de mielinización (T2W y T1W) (Childs et al., 2001), 3) la evolución de patologías isquémicas de origen arterial (DWI) (van der Aa, Benders, et al., 2013), 4) alteraciones vasculares del polígono de Willis y ramas eferentes (MR angiografía 3D TOF) (Lequin et al., 2009), 5) hemorragias (SWI) (Kersbergen et al., 2014) y 6) lesiones focales macroscópicas (>1 mm) y difusas de la sustancia blanca (FLAIR y T2W) (Kwon et al., 2014; Rutherford et al., 2010). La IRM es más sensible que el USG-TF para detectar alteraciones encefálicas sutiles y/o difusas (Benders et al., 2014; Miller et al., 2003; Sie et al., 2000), por lo que es considerada el estándar de oro para el diagnóstico clínico del DCP en ausencia de información histológica (de Vries et al., 2015).

Debido a los alcances del presente trabajo, solo se describirán las características imagenológicas de los patrones de lesión del DCP de moderado a severo, tanto del neonato prematuro como del neonato nacido a término. Los patrones difusos y sutiles no forman parte del espectro de lesión de los participantes. Sin embargo, si se desea profundizar en los patrones neuropatológicos del neonato y lactante prematuro, incluyendo los patrones de menor severidad, se recomienda la referencia "*Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis*" (Hinojosa-Rodríguez et al., 2017).

Las lesiones necróticas macroscópicas / quísticas (ej. LPV quística) y los procesos hemorrágicos (ej. HMG-HIV / IHP) e isquémicos focales (ej. IIA perinatal o TVC) de moderados a severos, pueden ser bien caracterizados en etapas muy tempranas de la vida mediante el empleo de USG-TF y/o IRM cualitativa (Benders et al., 2014; Hinojosa-Rodríguez et al., 2017; Kirton, 2013; Volpe et al., 2018). Las lesiones focales macroscópicas de la LPV quística pueden ser observadas en la IRM desde la etapa neonatal o a la edad equivalente a término en el caso del paciente prematuro. Dichas lesiones necróticas pueden apreciarse como una o varias imágenes quísticas en sustancia blanca periventricular a nivel del trígono ventricular, pudiéndose extender hasta el núcleo semioval (Rutherford, 2002). El IHP puede observarse principalmente de 2 maneras en la IRM, como una imagen quística indistinguible de la LPV quística (a menos que se cuente con USG-TF neonatal seriado) o como un quiste porencefálico (Benders et al., 2014). Este último, generalmente se observa como ventriculomegalia unilateral asimétrica (quiste porencefálico con comunicación ventricular) o raramente como una comunicación del sistema ventricular lateral con el espacio subaracnoideo (Grant et al., 1982; Volpe, 2008). Todas las lesiones quísticas de la sustancia blanca supratentorial son consideradas lesiones cerebrales de moderadas a severas por su naturaleza destructiva (ver figura 5).

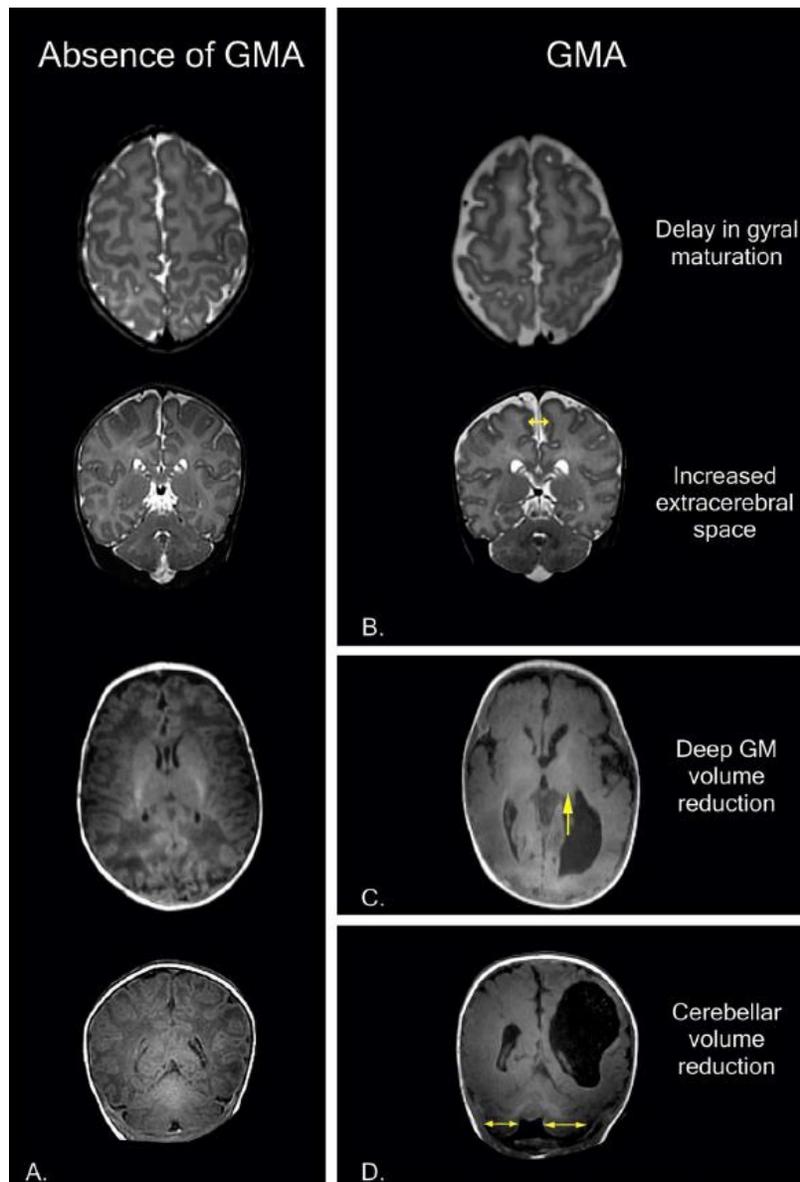


**Figura 5.** Anormalidades de la sustancia blanca cerebral en imágenes por resonancia magnética cualitativa (secuencia ponderada en T2) y volumétrica adquiridas a la edad equivalente a término. **A.** Imágenes por resonancia magnética sin anomalías de la sustancia blanca cerebral con volúmenes de ventrículos laterales y cuerpo calloso en rangos normales (flecha amarilla superior), así como proceso de mielinización acorde a la edad (flecha amarilla en hemisferio izquierdo). **B.** Anormalidades de la sustancia blanca cerebral leves con adelgazamiento parcial del cuerpo calloso (flechas amarillas del panel superior e inferior), ligero aumento de los ventrículos laterales, retraso en el proceso de mielinización de los brazos posteriores de la cápsula interna (flecha amarilla del panel superior) y anomalías focales de señal (flechas naranjas en el panel superior) en relación con lesiones punteadas de la sustancia blanca, probablemente asociadas a etiología hemorrágica y congestión de venas medulares. **C.** Anormalidades de la sustancia blanca cerebral de moderadas a severas con presencia de múltiples lesiones quísticas de manera bilateral (reconstrucción de los quistes en 3D en color amarillo), adelgazamiento global del cuerpo calloso (flecha naranja del panel superior y flechas amarillas del panel inferior), ventrículos laterales aumentados, retraso severo en el proceso de mielinización, anomalías de señal difusas y extensas, pérdida de sustancia blanca cerebral (flecha amarilla de doble dirección del panel superior), aumento en las dimensiones de los surcos cercanos a los ventrículos laterales (flecha naranja del panel superior). Imágenes compatibles con leucomalacia periventricular quística. Imágenes en proyección radiológica convencional (tomado de Hinojosa-Rodríguez et al., 2017). *MRI: Magnetic Resonance Imaging. TEA: Term Equivalent Age. WMA: White Matter Abnormalities.*

La pérdida neuronal y gliosis de la sustancia gris son las principales anomalías neuropatológicas detectadas en poco más de un tercio de los lactantes con LPV. Estas anomalías se pueden presentar en cualquier región de la sustancia gris encefálica, siendo las estructuras subcorticales y cerebelosas las más afectadas (Pierson et al., 2007). Al igual que las anomalías de la sustancia blanca, las anomalías cualitativas de la sustancia gris suelen ser estratificadas según su grado de severidad y distribución (cortical y subcortical; ver figura 6) (Inder et al., 2003; Woodward et al., 2006). A pesar de que las anomalías de la sustancia gris en lactantes prematuros suelen estar asociadas a LPV, estas son difíciles de detectar y no son reportadas por la mayoría de los neurorradiólogos en la práctica clínica (Slaughter et al., 2016). Los principales hallazgos cualitativos por IRM que han sido utilizados como indicadores de daño cortical en el paciente prematuro son: anomalías en la intensidad de señal de la corteza cerebral (ej. focales o extensas; unilaterales o bilaterales), madurez en el plegamiento cortical (ej. retraso de 2 semanas o más) y/o aumento del espacio subaracnoideo (ej. aumento en la distancia interhemisférica) (Inder et al., 2003; Kidokoro et al., 2013). En la sustancia gris subcortical y cerebelosa hay que evaluar las anomalías en la intensidad de señal y la reducción del tamaño a la inspección visual o de manera semicuantitativa (mediciones por referencia anatómica en uno o dos planos) (Kidokoro et al., 2013; Nguyen The Tich et al., 2009).

El diagnóstico imagenológico de la EP en los casos leves y/o moderados resulta ser un verdadero reto en la medicina actual, ya que un patrón neuropatológico esencial para el diagnóstico de la EP, además de la LPV, es la lesión neuronal – axonal a distancia (tallo cerebral y cerebelo). Este último patrón es prácticamente imperceptible al ojo humano en los casos de menor severidad, por lo que es necesario medir y cuantificar las estructuras para su detección. En los casos severos puede detectarse mediante el enfoque cualitativo convencional las lesiones de la sustancia blanca cerebral compatibles con la LPV (previamente descritas) y la lesión neuronal – axonal a distancia con lesiones en tallo cerebral y/o en el cerebelo. Los principales hallazgos imagenológicos de la EP severa son la

lesión de la sustancia blanca supratentorial compatible con LPV más atrofia o subdesarrollo cerebeloso (por lesión cerebelosa directa o supratentorial), asimetría en los hemisferios cerebelosos (secundario a una lesión supratentorial unilateral opuesta al hemisferio cerebeloso afectado, denominado diasquisis cerebelosa cruzada; ver figura 6-D) y/o imágenes compatibles con hemorragia cerebelosa (ej. depósitos de hemosiderina) (Hinojosa-Rodríguez et al., 2017; Limperopoulos et al., 2005).



**Figura 6.** Anormalidades de la sustancia gris encefálica en imágenes por resonancia magnética convencional a la edad equivalente a término. **A.** Imágenes por resonancia magnética ponderadas

en T2 (panel superior) y T1 (panel inferior) sin alteraciones de la sustancia gris encefálica. **B.** Imágenes por resonancia magnética ponderadas en T2 con anomalías de la sustancia gris cerebral de leves a moderadas con retraso en la girificación y aumento del espacio subaracnoideo (flecha amarilla de doble dirección). **C-D.** Imágenes por resonancia magnética ponderadas en T1 con anomalías de la sustancia gris profunda. **C.** Disminución del volumen talámico de predominio izquierdo (asimetría talámica; flecha amarilla). **D.** Disminución del volumen total del cerebelo con asimetría en hemisferios cerebelosos (flechas amarillas de doble dirección). Imágenes en proyección radiológica convencional (tomado de Hinojosa-Rodríguez et al., 2017). *GMA: Gray Matter Abnormalities.*

Los hallazgos por IRM en etapas tempranas (días / semanas) de la encefalopatía hipóxico-isquémica del neonato a término están asociados con pérdida del contraste entre sustancia gris cortical y sustancia blanca subcortical en las secuencias T1W o T2W. Hiperintensidad T1W y FLAIR en corteza cerebral parasagital (especialmente perirrolándica), ganglios de la base, tálamos y/o tallo cerebral en los casos agudos y severos. Hipointensidad T1 e hiperintensidad T2 en sustancia blanca periventricular y/o hipointensidad T1 / FLAIR en el brazo posterior de la capsula interna. La secuencia DWI muestra disminución en la difusión (aumento en la señal) en las áreas dañadas. La IRM pueden mostrar un patrón de lesión cerebral isquémico focal o multifocal. En los casos severos puede observarse en un lapso de semanas / meses imágenes compatibles con encefalomalacia multiquística con pérdida de sustancia gris cortical y sustancia blanca subcortical (Volpe et al., 2018).

En el IIA perinatal es común observarse alteraciones imagenológicas asociadas a isquemia como las descritas previamente (ej. pérdida del contraste entre sustancia gris cortical y sustancia blanca subcortical, hipointensidad T1W en sustancia blanca subcortical, etc.) en el territorio de la arteria cerebral afectada (frecuentemente la arteria cerebral media). En la etapa crónica del IIA puede observarse por IRM datos de degeneración quística o encefalomalacia con o sin la presencia de quísticas septados en el territorio cerebral que irrigaba el vaso

afectado. A su vez, la angiorresonancia muestra amputación del vaso afectado (Garófalo-Gómez et al., 2019; Hinojosa-Rodríguez et al., 2020).

En la TVC, la IRM a menudo muestra datos de infarto hemorrágico en las regiones parasagitales bilaterales con trombosis del seno sagital e infarto hemorrágico en la región del estriado y la cápsula interna, además de trombosis venosa profunda que afecta a las venas cerebrales internas y terminales (Volpe et al., 2018). La IRM es la técnica de elección para el diagnóstico de TVC y HIC mediante el empleo de secuencias convencionales y avanzadas, como las imágenes ponderadas en difusión (DWI) y susceptibilidad (SWI). Los hallazgos imagenológicos de HIC dependerán en gran medida del tipo, lugar y extensión de la hemorragia.

#### 4.2 Imagen por Resonancia Magnética Cuantitativa del Daño Cerebral

##### Perinatal

La neuroimagen cuantitativa está conformada por un conjunto de técnicas de imagen que permiten realizar desde simples mediciones numéricas (ej. distancias, perímetros, áreas, grosores, volúmenes, índices), construcción de mapas cuantitativos (ej. mapas de difusión, anisotropía fraccional), hasta la obtención de imágenes estadísticas más complejas del encéfalo (ej. mapa paramétrico estadístico). El enfoque cuantitativo de la IRM neonatal y pediátrica tiene como principal meta, el objetivar el análisis e interpretación clínica de las imágenes (Morel et al., 2016), la medición y caracterización de patologías “sutiles” (de Vries et al., 2015; Hüppi & Dubois, 2006; Inder et al., 1999; Ment et al., 2009) y el uso de algoritmos sofisticados para predecir las discapacidades motoras, neurocognitivas y conductuales en etapas posteriores de la vida (Rathbone et al., 2011; Rennie & Kendall, 2015; Rose et al., 2015). Esencialmente, la IRM cuantitativa brinda información macroestructural, microestructural y/o funcional que no es detectada a través de enfoques cualitativos “subjetivos”. De manera secundaria, está la necesidad de implementar métodos que mejoren la reproducibilidad de las mediciones y disminuir el tiempo de duración de los postprocesos (Dinov et al., 2010; Van Horn & Toga, 2014).

#### 4.2.1 Volumetría por Imagen por Resonancia Magnética

Uno de los principales métodos de imagen utilizados en la IRM cuantitativa es el análisis volumétrico del cerebro. La IRM volumétrica es una técnica muy útil que se utiliza en los entornos clínicos y de investigación. Se utiliza para detectar anomalías cerebrales "sutiles" que son visualmente indetectables en los recién nacidos y los lactantes con factores de riesgo perinatal y para estratificar la severidad del DCP (por ejemplo, leve, moderado o severo). En la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo (UIND), realizamos sistemáticamente las estimaciones volumétricas del cuerpo calloso (figura 7) y de los ventrículos laterales (figura 8) de todos los participantes (niños sanos y pacientes con DCP) para detectar alteraciones leves de la sustancia blanca cerebral en las primeras semanas de vida. La disminución del volumen del cuerpo calloso y/o aumento de los volúmenes de los ventrículos laterales en asociación con otros rasgos imagenológicos en pacientes con factores de riesgo perinatales (algoritmo del criterio clínico) pueden indicar pérdida de sustancia blanca supratentorial por DCP, incluso cuando las alteraciones volumétricas son sutiles. En el presente trabajo se realizaron volumetrías del cuerpo calloso y ventrículos laterales con la finalidad de estratificar de manera objetiva la pérdida de sustancia blanca cerebral secundaria a DCP.



**Figura 7.** Volumetría del cuerpo calloso.



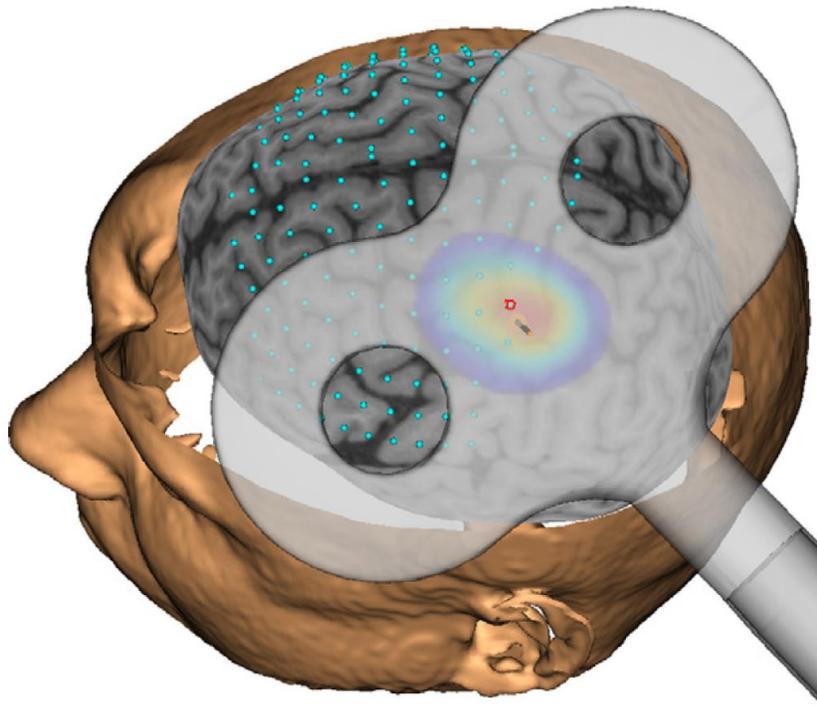
**Figura 8.** Volumetría de los ventrículos laterales.

#### 4.3 Neurofisiología de la Vía Motora Descendente

Durante los primeros 12 años y de manera más intensa en los primeros 18 meses de vida, el sistema corticoespinal está en constante evolución con cambios estructurales y electrofisiológicos relacionados a procesos de mielinización y maduración neuronal (Eyre, 2007; Müller et al., 1994; Staudt, 2010). Sin embargo, también pueden existir cambios neuroplásticos asociados a DCP de moderado a severo (ej. reclutamiento de proyecciones ipsilaterales de conducción rápida del TCE hacia la extremidad más afectada). Todos estos cambios normales o asociados a patologías pueden evaluarse mediante la adquisición de potenciales evocados motores (PEMs) por estimulación magnética transcraneal (EMT), ya que estos tienen características electrofisiológicas de acuerdo con la edad en que se adquieren (ver tabla 3). De tal manera, los PEMs permiten un seguimiento cualitativo y cuantitativo estrecho de la corteza motora primaria, TCE y neurona motora inferior durante todo el neurodesarrollo (Garvey & Mall, 2008; van der Aa, Verhage, et al., 2013). Además, varios autores (Bleyenheuft et al., 2015; Kirton, 2013; Nirikko et al., 1997; Staudt et al., 2002) reportan congruencia entre los hallazgos por PEMs y la IRM funcional con tarea motora.

#### 4.3.1 Estimulación Magnética Transcraneal

La EMT es una herramienta innovadora que es considerada una forma de “estimulación eléctrica no invasiva, sin electrodos por inducción electromagnética” que tiene como finalidad el modular la actividad en redes neuronales afectadas para inducir normalización funcional por cambios en la conectividad y actividad distribuida; todo esto de manera eficaz y segura (ver figura 9). Los estudios de EMT desarrollados en animales permiten evaluar la seguridad de la técnica, así como la fisiología de sus efectos. En lo que concierne a la seguridad de la técnica, las aportaciones más relevantes de los modelos animales demuestran que no existen signos de lesión estructural o muerte neuronal incluso después de largos períodos de EMT repetitiva (hasta 12 semanas de estimulación diaria) a altas frecuencias. No se han observado tampoco cambios en marcadores sensibles de lesión glial, como la proteína ácida fibrilar glial, expresada en astrocitos reactivos de animales estimulados (Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008).



**Figura 9.** Técnica de estimulación magnética transcraneal (EMT). El paso de una corriente eléctrica a través de una bobina produce un campo magnético variable en el tiempo (imagen en colores cálidos y fríos), el cual al ser colocado sobre el cuero cabelludo, permite la estimulación transcraneal de elementos neuronales superficiales (modificado de Cortes et al., 2012).

#### 4.3.1.1 Potenciales Evocados Motores a través de Estimulación Magnética Transcraneal

En 1980, se registró en humanos la primera respuesta muscular ante un estímulo eléctrico transcraneal. Merton y Morton estimularon la corteza motora de un humano (sin utilizar anestésicos) por medio de choques eléctricos de alto voltaje a través de un cráneo intacto (Merton & Morton, 1980). Aunque resultó ser una técnica no-invasiva, fue dolorosa para el sujeto, ya que la estimulación eléctrica transcraneal de alta intensidad produjo activación de las fibras del dolor en el cuero cabelludo. Fue hasta 1985, que Barker y colaboradores pudieron realizar una estimulación transcraneal indolora al despolarizar neuronas de la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar la vía corticoespinal (Barker et al., 1985). Esto se logró mediante pequeños campos eléctricos a través de un campo magnético variable en el tiempo (producido por el paso de una corriente eléctrica a través de una bobina de alambre de cobre colocada sobre el cuero cabelludo). Esta estimulación electromagnética pudo activar elementos neurales superficiales al no presentar una atenuación significativa por el cuero cabelludo y cráneo (Roth et al., 1991). Desde entonces, numerosos estudios han demostrado que la EMT es una técnica no-invasiva, segura e indolora que permite el estudio de la conducción nerviosa y mapeo de funciones cerebrales corticales (Hallett, 2007; Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008). Mediante un pulso simple con intensidad suficiente (~5Hz) se produce una activación eléctrica de la corteza motora primaria (M1). Esto ocasiona múltiples descargas que descienden mediante los axones de las neuronas corticoespinales hasta la médula espinal con la despolarización ulterior de las motoneuronas inferiores. El resultado final de dicha estimulación es la activación de un músculo diana, denominado “potencial de acción motor compuesto”, el cual representa la suma de potenciales individuales de todas las fibras musculares subyacentes. Al promedio de potenciales de acción motor compuesto registrados en un determinado músculo durante la EMT focal de la corteza M1 correspondiente, se le conoce como “potencial evocado motor” (PEM). De tal manera, el PEM permite el estudio cuantitativo del estado eléctrico de un grupo determinado de neuronas motoras superiores e inferiores (Miniussi et al., 2012).

#### 4.3.1.1.1 Parámetros de los Potenciales Evocados Motores

Los parámetros más utilizados para el estudio de la conducción motora mediante el uso de PEMs son: umbral motor, latencia y amplitud.

##### 4.3.1.1.1.1 Umbral Motor

El umbral motor (UM) se define como el estímulo mínimo que produce un pequeño PEM, que por lo general es mayor a 50  $\mu\text{V}$  de amplitud en los músculos en reposo o 200  $\mu\text{V}$  en los músculos activos (en contracción isométrica), en al menos la mitad de 10 (o más) ensayos consecutivos (Rossini et al., 1994, 2015; Rothwell et al., 1999). El UM refleja la excitabilidad y la densidad local de un grupo de interneuronas excitatorias y neuronas corticoespinales que representan un determinado músculo en la corteza M1, así como la excitabilidad de la médula espinal y motoneurona inferior (Hallett, 2000; Tassinari et al., 2003). Este método es rápido y reproducible (Tranulis et al., 2006), pero se han propuesto métodos alternativos, incluyendo la determinación de un umbral inferior o “subumbral” (la más alta intensidad del estímulo que no evoca respuesta) y un umbral superior o “supraumbral” (menor intensidad del estímulo que evoca respuestas en cada ensayo) (Mills & Nithi, 1997).

El UM es menor para los músculos de la mano en comparación con el brazo proximal, miembro inferior y los músculos del tronco (Chen et al., 1998). Esto está probablemente relacionado con las diferencias en la cantidad de proyecciones corticoespinales (Chen et al., 2008).

##### 4.3.1.1.1.2 Latencia

La latencia o tiempo de conducción motora total (TCMT) es el tiempo que transcurre entre el estímulo cortical y la respuesta muscular. EL TCMT está conformado por el tiempo de conducción motora central (TCMC) más el tiempo de conducción motora periférica (TCMP). Al igual que el UM, pueden adquirirse en estado de reposo o con una contracción muscular de fondo.

El TCMC es una estimación del tiempo de conducción de fibras corticoespinales entre la corteza motora y la médula espinal. Incluye los tiempos de excitación de las células corticales, la conducción a través del TCE (o corticobulbar)

y la excitación de la neurona motora inferior (Miniussi et al., 2012). La estimación se realiza restando el TCMP (latencia entre la neurona motora inferior de la médula y los músculos) al TCMT (latencia desde la corteza a los músculos). El TCMP puede ser estimado por dos métodos: el primero, depende de la estimulación del nervio periférico y la obtención de las ondas F (sólo aplica en los músculos distales), calculándose entonces como  $(F + M - 1) / 2$ , donde F es la latencia-F más corta y M es la latencia de la onda-M (Mills, 1999). Recientemente, sobre la base de experimentos en macacos (Olivier et al., 2002), se ha sugerido que este método sobreestima significativamente el TCMC. El segundo método consiste en estimular eléctrica o magnéticamente sobre la columna vertebral, excitando las raíces motoras a nivel de los forámenes de salida (Mills & Murray, 1986). Este método es aplicable a la mayoría de los músculos, sin embargo, también sobreestima el verdadero TCMC, particularmente para los miembros inferiores. Esto se debe a que se “suma” el tiempo de conducción del segmento medular que está próximo a la raíz que sale del foramen (Chen et al., 2008).

#### 4.3.1.1.1.3 Amplitud

La amplitud es la distancia pico-pico de un PEM (Rossini et al., 1994) o la distancia desde la línea base al pico (Triggs et al., 1999). La amplitud mide la intensidad de la respuesta y, por lo tanto, está determinada por la cantidad de fibras involucradas en la vía. Bajo condiciones normales, la suma del impulso de las fibras involucradas en una determinada vía es suficientemente fuerte para sobrepasar el umbral y realizar una función adecuada, mientras que en ciertas afecciones ocurre un proceso de degeneración axonal o desmielinización que puede ser tanto a nivel central como periférico. El proceso de degeneración axonal compromete el número de fibras y por lo tanto la intensidad de la respuesta, resultando en una disminución de la amplitud, mientras que el proceso de desmielinización afecta principalmente la velocidad de conducción del impulso al dañar la capa de mielina que recubre al axón (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003).

#### 4.3.1.1.2 Potenciales Evocados Motores en el Daño Cerebral Perinatal

En la etapa neonatal y pediátrica el sistema nervioso está en constante evolución con cambios relacionados a procesos de mielinización y maduración neuronal. Por lo que el estudio del neurodesarrollo debe tener un abordaje muy diferente al del adulto. El área de mayor objeto de estudio en la etapa pediátrica ha sido el control motor temprano debido a que el neurodesarrollo motor es de fácil observación y medición objetiva (Lipkin, 2005). Sin embargo, las habilidades motoras que va adquiriendo un lactante durante su neurodesarrollo tienen un sustrato neural complejo que es subyacente a la maduración de estructuras cerebrales (Wassermann et al., 2008). Este proceso inicia desde la etapa fetal hasta la adolescencia tardía y/o etapa adulta temprana (Eyre, 2007). Una alteración a este proceso conlleva una maduración anómala de las habilidades motoras, terminado así, en una discapacidad motora. Es en este punto, donde los PEMs (con los parámetros ya mencionados) resulta una herramienta muy poderosa que nos permite evaluar con una excelente resolución temporal y espacial el neurodesarrollo del lactante (Garvey & Mall, 2008; Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008). Los PEMs permiten un seguimiento electrofisiológico en la maduración normal / anormal del TCE en los primeros 13 años de vida (ver tabla 3).

##### 4.3.1.1.2.1 Umbral Motor

En la edad pediátrica el UM es más alto en comparación a la edad adulta, asimismo, en la mayoría de los niños menores de 6 años no es posible obtener PEMs en estado de reposo (Koh & Eyre, 1988). Sin embargo, se pueden obtener PEMs cuando el músculo diana está activo, incluso en la etapa neonatal (Eyre et al., 2001). En niños como en adultos, el UM es mayor en un músculo en estado de reposo que cuando está en contracción (Garvey & Mall, 2008).

##### 4.3.1.1.2.2 Latencia

En los recién nacidos sanos, el TCMC (utilizando la estimulación eléctrica) es notablemente mayor al del adulto (Duron & Khater-Boidin, 1988). Durante el neurodesarrollo, el patrón del TCMC en reposo, es distinto al patrón del TCMC con un músculo activo. El TCMC con un músculo activo, alcanza la madurez a la edad

de 3 a 5 años, en contraste al TCMC en reposo que madura en la adolescencia temprana (Koh & Eyre, 1988; Müller et al., 1994). En la etapa adulta, la diferencia de latencias entre PEMs en reposo y PEMs con el músculo diana activo, se le denomina “salto de latencia”, el cual refleja activación transináptica de las motoneuronas corticales (a través de interneuronas) y reclutamiento de neuronas de conducción rápida del TCE (Abbruzzese & Trompetto, 2002; Rossini et al., 1994). El “salto de latencia” es 4 veces más grande en preescolares (en comparación con los adultos), disminuyendo gradualmente hasta alcanzar su madurez en la adolescencia. Estos parámetros dependen de la mielinización e integridad axonal a largo de la vía motora. Por lo tanto, si alguna latencia se altera, se puede inferir el tipo de lesión (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003), tal como sucede en la LPV en donde se modifica el TCMT a expensas del TCMC (Santiago-Rodríguez et al., 2009).

#### 4.3.1.1.2.3 Amplitud

En la etapa pediátrica, la amplitud del PEM (supraumbra) puede ser estudiada mediante curvas estímulo-respuesta. En donde, la amplitud del PEM aumenta con el incremento de la intensidad (110%, 120%, 130%) del UM en reposo o activo. Se cree que las curvas de amplitud del PEM supraumbra evalúan neuronas que son intrínsecamente menos excitables (debido a la activación de motoneuronas a diferentes intensidades) (Ridding & Rothwell, 1997) o se encuentran espacialmente más lejos del centro de la activación (Chen, 2000; Hallett, 2000). Por lo tanto, las curvas de estímulo-respuesta aportan valiosa información sobre la excitabilidad de motoneuronas de menor umbral y/o reclutamiento transináptico cortico-cortical de motoneuronas alejadas del núcleo central estimulado (observándose en el PEM como ondas I tardías) (Ridding & Rothwell, 1997).

Garvey y colaboradores reportaron en el 2003, que la maduración del PEM supraumbra de la corteza motora dominante que representaba al músculo primer interóseo dorsal no estaba aún completa en la pubertad. Además, la amplitud del PEM supraumbra de la corteza motora no-dominante era aún más inmadura que la

corteza motora dominante. De tal manera, se cree que la corteza motora no-dominante madura hasta la edad adulta temprana (Garvey et al., 2003).

#### 4.3.1.1.2.4 Potencial Evocado Motor Ipsilateral

La estimulación de la corteza motora a través de EMT puede desencadenar un PEM en el músculo diana ipsilateral al estímulo (PEM ipsilateral). El registro de un PEM ipsilateral indica la presencia de proyecciones corticoespinales ipsilaterales, lo que puede significar que la corteza motora controla algún tipo de movimiento del hemicuerpo ipsilateral en sujetos sanos (Ziemann et al., 1999). Además, como se comentó, el ser humano cuenta con fibras ipsilaterales durante la primera década de la vida (Müller et al., 1997), las cuales pueden ser estudiadas de manera estrecha por medio de PEMs ipsilaterales. Estudios previos (Carr et al., 1993; Staudt et al., 2002) han asociado estas fibras como un mecanismo que tiene el sistema nervioso para responder ante un daño cerebral. En donde, el hemisferio menos afectado logra el control de la extremidad afectada por medio de proyecciones ipsilaterales del TCE.

La adquisición de PEMs ipsilaterales combinado con la realización de un análisis de correlación-cruzada por actividad de electromiografía (EMG) y/o el reflejo de latencia larga (RLL) en músculos distales, puede brindar información muy útil (Eyre et al., 2001; Staudt et al., 2002). El análisis de correlación cruzada examina la “sincronía” funcional entre diferentes músculos, al demostrar la sincronización de las neuronas motoras con un pico central de corta duración (Harrison et al., 1991). El RLL es una respuesta muscular mediada por la corteza motora, producido por estimulación eléctrica o estiramiento muscular. En pacientes con movimientos en espejo pueden obtenerse PEMs ipsilateral, registro de RLL, tanto en el músculo estimulado como en el músculo homólogo de la mano opuesta y, por último, un pico central en el análisis de correlación cruzada por EMG de los dos músculos homólogos (Mayston et al., 1997). En base a lo anterior, podemos estudiar mejor los PEMs ipsilaterales y clasificarlos según sus características (latencia, correlación-cruzada por EMG y/o RLL).

Durante el neurodesarrollo podemos observar 2 tipos de PEMs ipsilaterales según su latencia (en comparación con el PEM contralateral), i) PEMs ipsilaterales de conducción lenta y, ii) PEMs ipsilaterales de conducción rápida.

*PEMs ipsilaterales de conducción lenta:* tienen un UM mayor, latencia más larga y una amplitud menor, en comparación con los PEMs contralaterales. No presentan pico central en el análisis de correlación-cruzada (Carr et al., 1993). Están presentes desde los 18 meses hasta los 10 años de edad en el neurodesarrollo normal. Se han reportado hasta en el 60% de niños sanos mayores de 10 años y en una pequeña población de adultos sanos (Müller et al., 1997; Ziemann et al., 1999). Sin embargo, también pueden estar presentes en niños con parálisis cerebral y en adultos que hayan sufrido un evento vascular cerebral. En el 2002, Chen y colaboradores lograron identificar por mapeo cortical a través de EMT que estas proyecciones ipsilaterales de conducción lenta tienen un origen diferente al de las proyecciones del TCE contralateral del mismo hemisferio (Chen et al., 2002) .

*PEMs ipsilaterales de conducción rápida:* tienen un UM, latencia y amplitud similar al de las proyecciones contralaterales. Estas a su vez, podemos dividir las en 2 subgrupos. (1) PEMs ipsilaterales de conducción rápida sin presencia de pico central y RLL solo en músculo estimulado (normal), así como (2) PEMs ipsilaterales de conducción rápida con pico central en el análisis de correlación-cruzada por EMG y RLL en ambos músculos homólogos (anormal). Las primeras están presentes desde el nacimiento (Eyre et al., 2001) hasta etapas tempranas del neurodesarrollo normal (<18 meses de edad), en donde, eventualmente se convertirán en fibras ipsilaterales de conducción lenta. El segundo subgrupo se asocia con procesos patológicos del neurodesarrollo como la parálisis cerebral hemipléjica (Carr et al., 1993; Eyre et al., 2007). Sus características electrofisiológicas (PEM ipsilateral, pico central y RLL anormal) hacen suponer que tienen el mismo origen cortical al de las proyecciones del TCE que decusan a nivel de la pirámide bulbar (Eyre et al., 2007; Staudt, 2010).

#### 4.3.1.1.2.5 Periodo Silente Ipsilateral y Contralateral

El periodo silente ipsilateral (PSi) refleja la maduración de las neuronas corticales inhibitorias y el proceso de mielinización del cuerpo (tercio medio) del cuerpo caloso que lleva fibras que conectan las áreas motoras de ambos hemisferios (Meyer et al., 1995). El PSi está ausente en los niños preescolares y puede encontrarse consistentemente entre los 6 y 7 años de edad. Sin embargo, aún a esta edad, el PSi tiene una latencia retrasada y una menor duración en comparación a su forma madura (adolescencia temprana) (Garvey & Mall, 2008). El PSi comienza entre los 30 y 40 ms después del pulso magnético con una duración promedio de 25 ms (Meyer et al., 1995; Miniussi et al., 2012). El periodo silente contralateral (PSc) está presente en la edad preescolar, no obstante, aún no se conoce por completo el proceso de maduración de este parámetro debido a su gran variabilidad (Garvey et al., 2003).

<b>Tabla 3. Características de los potenciales evocados motores durante el neurodesarrollo</b>		
<b>Nacimiento a 2 años</b>	<b>3 a 6 años</b>	<b>7 a 13 años</b>
AUSENCIA de potencial evocado motor en reposo (umbral motor >100% PME)	AUSENCIA de potencial evocado motor en reposo (umbral motor >100% PME)	PRESENCIA de potencial evocado motor en reposo (umbral motor 60-90% PME)
AUSENCIA del periodo silente ipsilateral	AUSENCIA del periodo silente ipsilateral	PRESENCIA del periodo silente ipsilateral (madura 11-13 años)
AUSENCIA del periodo silente contralateral	PRESENCIA del periodo silente contralateral	PRESENCIA del periodo silente contralateral
PRESENCIA de potencial evocado motor activo (estímulo táctil)	PRESENCIA de potencial evocado motor activo (tiempo de conducción motora central - activo maduro)	Tiempo de conducción motora central en reposo (maduro)

*PME: Potencia Máxima del Estimulador.*

## 5. Terapia Neurohabilitatoria Katona: Tratamiento Temprano del Daño Cerebral Perinatal

La terapia neurohabilitatoria Katona, denominada también terapia Katona, es un tratamiento terapéutico que promueve las capacidades psicomotoras y cognitivas en los neonatos y lactantes que aún no las han desarrollado (Katona, 1988, 1989). El método Katona fue desarrollado el siglo pasado a finales de la década de los 60s

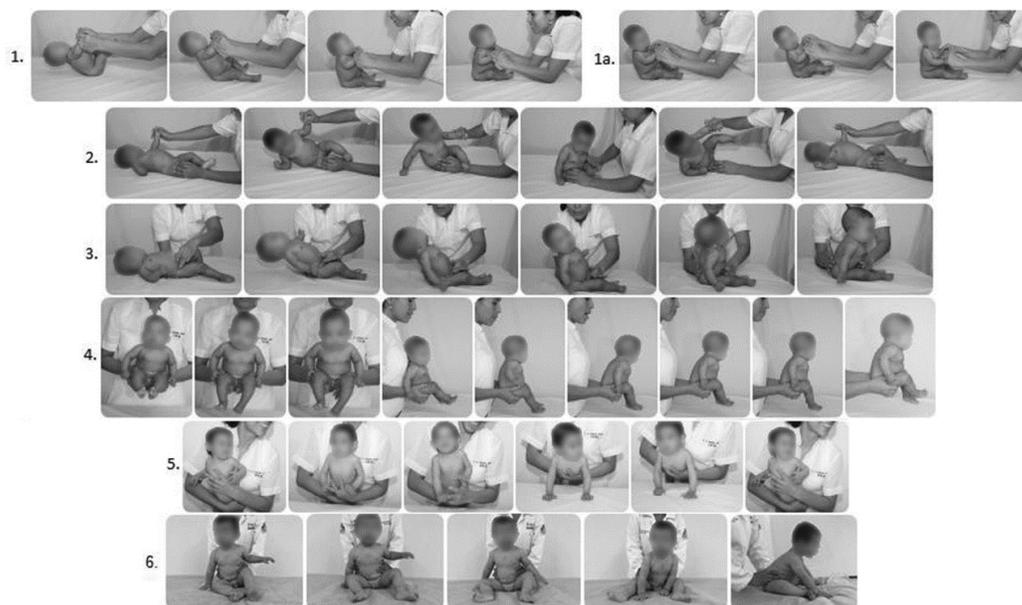
y principios de los 70s en la ciudad de Budapest por el neurocirujano Ferenc Katona y un grupo de especialistas (neuropediatras, neonatólogos y psicólogos especialistas en el desarrollo). El mismo Dr. Katona menciona que el programa estaba dedicado al estudio de los síntomas del daño cerebral pre y/o perinatal para su diagnóstico en los primeros meses de vida, así como para la prevención de secuelas mediante una terapia temprana que permitiera la neurohabilitación del paciente pediátrico (Katona, 1988).

La metodología Katona es tanto diagnóstica como terapéutica, ya que se pueden emplear las maniobras utilizadas en la terapia durante la evaluación del desarrollo psicomotor. Los parámetros de evaluación utilizados en el método Katona son: tono muscular (pasivo y activo), simetría de los hemicuerpos a lo largo de la ejecución de la maniobra, atención, seguimiento ocular y auditivo, así como signos neurológicos de alarma (atrapamiento del pulgar, marcha en tijera, estrabismo, irritabilidad, hiperextensión axial, entre otros). La terapia neurohabilitatoria Katona se fundamenta en los "patrones neuromotores elementales", definidos como serie de patrones de movimientos repetitivos, complejos y continuos que se integran de manera temprana (Harmony et al., 2016).

### 5.1 Patrones Neuromotores Elementales

Una de las principales aportaciones del Dr. Ferenc Katona fue la descripción de unos patrones elementales de movimiento que aparecían entre la semana 28 – 29 de gestación y que podían ser utilizados en todos los lactantes para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno del DCP. El Dr. Katona denominó a este tipo de movimientos complejos primordiales como “patrones neuromotores elementales”. Estos patrones neuromotores elementales fueron estudiados en 300 neonatos, 1,500 lactantes sanos y en 1,200 lactantes con un desarrollo anormal del sistema nervioso central (lesiones hipóxico-isquémicas o malformaciones). Estos patrones se activaron y fueron observados en todos los neonatos y lactantes menores como una “función motora congénita”. La mayoría de los patrones neuromotores humanos son exclusivos de la especie humana y no pueden ser observados en otras especies, incluyendo los primates (Katona, 1989).

Los patrones neuromotores elementales fueron descritos como cadenas de procesos en los que el cuello, el tronco y las extremidades realizan movimientos complejos y continuos con ciertos patrones repetitivos. Este tipo de patrones de movimientos se caracterizan por tener un alto grado de organización, persistencia y estereotipo, pudiendo ser divididos en dos grupos: 1) cadenas de movimientos complejos dirigidos a la verticalización del cuerpo (ver figura 10) y, 2) movimientos complejos dirigidos a la locomoción (ver figuras 11 – 14) (Harmony et al., 2016; Katona, 1988, 1989). Estos movimientos están controlados por las estructuras subcorticales en desarrollo y pueden ser activados por determinadas posiciones de la cabeza y del cuerpo que, a su vez, desencadenan la activación de los núcleos vestibulares y de sus proyecciones (a la médula espinal), la formación reticular, el tálamo, el cerebelo y ganglios basales (Kirsch et al., 2016). Casi todos estos tractos se proyectan a la corteza motora (Hyam et al., 2012). Al mismo tiempo, los movimientos generan la activación de diferentes receptores, que envían impulsos aferentes. Esta constante retroalimentación favorece a la organización del control motor.



**Figura 10.** Principales maniobras de verticalización. **(1)** Elevación del tronco con tracción de manos. **(1a)** Doble elevación del tronco con tracción de manos. **(2)** Pasar de acostado a sentado. **(3)** Elevación del tronco con apoyo en espalda y cadera. **(4)** Sentado al aire. **(5)** Protección delantera para apoyar muslos y pecho. **(6)** Protección lateral y anterior (tomado de Harmony et al., 2016).



**Figura 11.** Maniobras para cambio de postura. **(7)** Rodado en sábana. **(8)** Rodado con soporte en cabeza. **(9)** Media rodada. **(10)** Sentado con cuatro puntos de apoyo. **(11)** Pasar de estar arrodillado a pararse (tomado de Harmony et al., 2016).



**Figura 12.** Maniobras de arrastre. **(12)** Arrastre horizontal. **(13)** Arrastre descendente. **(14)** Arrastre ascendente. **(15)** Arrastre en rodillas (tomado de Harmony et al., 2016).



**Figura 13.** Maniobras de ganeo. **(16)** Ganeo asistido. **(17)** Ganeo asistido modificado. **(18)** Ganeo con apoyo lateral. **(19)** Ganeo con apoyo en piernas. **(20)** Ganeo en plano ascendente. **(21)** Ganeo en plano descendente. **(22)** Ganeo en escaleras (tomado de Harmony et al., 2016).



**Figura 14.** Maniobras de marcha. **(23)** Marcha horizontal. **(24)** Marcha ascendente (tomado de Harmony et al., 2016).

5.2 Programa Terapéutico de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo

La “Unidad de Investigación en Neurodesarrollo” (UIND) del Instituto de Neurobiología de la UNAM campus Juriquilla, fue fundada en el 2005 por el Sr. Rector Dr. Juan Ramón de la Fuente. La UIND es una unidad de investigación única en su género, no solamente en México, sino en el continente americano y en Europa, ya que cuenta con un grupo de expertos y especialistas en las diversas áreas de las neurociencias pediátricas. Además de contar con las mejores técnicas para el estudio del neurodesarrollo. La UIND se caracteriza a nivel mundial por desarrollar métodos de detección temprana y tratamiento oportuno de neonatos y lactantes con factores de riesgo para DCP. Esta Unidad se creó bajo la iniciativa y dirección de la Dra. Thalía Harmony, quien ha investigado en el Instituto de Neurobiología de la UNAM el neurodesarrollo de niños mexicanos desde el año del 2003 (a la fecha). Logrando consolidar un programa terapéutico altamente efectivo mediante el empleo de la terapia neurohabilitatoria Katona. Dicho programa terapéutico consiste en el entrenamiento diario de una serie de patrones neuromotores durante un tiempo determinado. La generación de estos movimientos, repetidos varias veces, produce cambios neuroplásticos que se atribuyen a la mejora del desarrollo motor. Al inicio del tratamiento, terapeutas especializados realizan las evaluaciones Katona con la finalidad de obtener un diagnóstico funcional y programar los ejercicios que los padres deben aprender a realizar a sus hijos en casa durante toda la terapia. La terapia es intensiva y específica para cada bebé. Durante los primeros 3 meses, los padres deben ir diariamente a la UNID para aprender a estimular al niño bajo la supervisión del terapeuta. La terapia consiste en la elaboración de un programa individual, en donde, en cada sesión se realiza la repetición de 4 a 8 veces de 6 a 9 patrones sensoriomotores. La sesión tiene una duración aproximada de 40 a 45 minutos, las cuales deben repetirse de 3 a 5 veces al día. Los padres / tutores deben aprender a realizar correctamente los ejercicios ya que ellos serán quienes traten a su hijo en casa. La terapia debe integrarse en el horario del bebé y dividirse en períodos de acuerdo con los patrones de sueño y vigilia, así como con los horarios de alimentación. El bebé es examinado cada mes, evaluando no sólo el desempeño

motor, sino también la atención visual y auditiva, así como los hitos del desarrollo conforme a la edad del paciente (Harmony et al., 2016).

### 5.3 Resultados de Estudios Previos de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo

En el 2016, se publicó uno de los principales estudios de la UIND con seguimiento a mediano plazo de niños tratados con el método Katona. En donde, el grupo control estaba conformado por 13 niños (edad promedio de 6.3 años; 7 niñas) que iniciaron el protocolo clínico con estudios de IRM, pero abandonaron el tratamiento después de un mes y, un grupo de 20 niños con buen apego al protocolo (edad promedio de 5.7 años; 8 niñas). El grupo tratado recibió terapia Katona desde los primeros días de vida y se le dio seguimiento mediante estudios clínicos, electrofisiológicos y por IRM. Los resultados mostraron diferencias significativas ( $p < 0.005$ ) en el neurodesarrollo de los dos grupos: el grupo “Katona” tuvo un mayor porcentaje de niños con neurodesarrollo normal (90%) en comparación con el grupo no tratado (38%) (Harmony et al., 2016).

En el 2017, se evaluó el efecto de la terapia Katona en lactantes prematuros y nacidos a término (rango de 25 a 40 SDG) con factores de riesgo para DCP. En esta ocasión, la muestra fue significativamente mayor con la participación de 262 lactantes, los cuales fueron tratados con la metodología Katona desde los 2 meses de edad corregida y con un seguimiento de 24 meses. Se realizaron evaluaciones neuropediátricas, estudios de IRM y la aplicación de la escala Bayley-II. Los resultados de las IRM mostraron anomalías de la sustancia blanca cerebral en el 80% de los lactantes (aumento de los ventrículos laterales, disminución del cuerpo calloso, datos compatibles con LPV, anomalías difusas de la sustancia blanca, hemorragias o infartos). En relación con la escala Bayley-II, se encontró que el 65% de los lactantes menores de 29 SDG y alrededor del 84% de los lactantes nacidos entre las 30 y 40 SDG mostraban un índice de desarrollo psicomotor normal. Dichos resultados apoyan la evaluación y el tratamiento temprano de lactantes con factores de riesgo para DCP mediante la metodología Katona (Harmony, 2017).

En el 2019, se publicaron los resultados de niños con DCP tratados tempranamente con diferentes métodos. Un grupo fue tratado con la terapia neurohabilitatoria Katona (n = 11) y el otro grupo mediante terapia Bobath (n = 11), se realizó una evaluación ciega a ambos grupos. Los dos grupos fueron pareados por género y edad gestacional e iniciaron tratamiento antes de los 3 meses de edad corregida. Los tratamientos fueron intensivos y se mantuvieron durante al menos 24 meses, requiriendo en ambos la participación de la familia. Todos los pacientes fueron evaluados a los 3 años de edad mediante la escala Bayley-II y se dio un seguimiento mínimo de 5 años. El 95% de los lactantes tenían IRM anormal al inicio del protocolo. Los resultados mostraron que el 72% de los niños tratados con la terapia Katona tenían una evaluación normal y sólo el 36% de los niños tratados con el método Bobath tenían una evaluación en rangos normales. Por lo anterior, se concluyó que los niños con DCP tratados con terapia Katona mostraron mejores resultados que los niños tratados con el procedimiento Bobath (Garófalo-Gómez et al., 2019).

Los estudios publicados en el periodo comprendido del 2016 al 2019 (Garófalo-Gómez et al., 2019; Harmony, 2017; Harmony et al., 2016), muestran evidencia relevante de los efectos a corto y mediano plazo (2 a 6 años de seguimiento) del tratamiento temprano con terapia Katona de lactantes con factores de riesgo para DCP o con DCP establecido. Sin embargo, aún queda por investigar el efecto a largo plazo de la terapia Katona en pacientes con DCP de moderado a severo, así como los mecanismos neuroplásticos que intervienen en la mejoría clínica de estos pacientes.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la última década se ha generado evidencia de los efectos a corto y mediano plazo (2 a 6 años de seguimiento) de la terapia Katona en el tratamiento temprano de lactantes con factores de riesgo para DCP o DCP establecido (Garófalo-Gómez et al., 2019; Harmony, 2017; Harmony et al., 2016). Sin embargo, actualmente se desconoce la eficacia a largo plazo (de 7 a 16 años) de la terapia Katona y la rehabilitación temprana de lactantes con DCP de moderado a severo. Además de ignorarse cuáles son los cambios funcionales y/o estructurales que sustentan la mejoría clínica en el desempeño motor de los lactantes que han sido tratados de manera temprana con la metodología Katona.

## V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

### 1. General

¿Cuál es la eficacia a largo plazo de la terapia Katona y la rehabilitación temprana de lactantes con DCP de moderado a severo?

### 2. Específicas

1. ¿Tienen mejor desempeño motor los niños y adolescentes con DCP tratados con terapia Katona y rehabilitación temprana desde los primeros 2 meses de edad corregida en comparación con los niños y adolescentes con DCP que no recibieron tratamiento en los primeros 18–24 meses de vida?
2. ¿Cómo fue el desarrollo del TCE de los niños y adolescentes con DCP de moderado a severo tratados con terapia Katona y rehabilitación temprana desde los primeros 2 meses de edad corregida?
3. ¿Cómo fue el desarrollo del TCE de los niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que no recibieron tratamiento en los primeros 18–24 meses de vida?

## **VI. HIPÓTESIS**

1. Tendrán mejor desempeño motor los niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que fueron tratados con la terapia Katona y rehabilitación temprana desde los primeros 2 meses de edad corregida en comparación con los niños y adolescentes con DCP que no recibieron tratamiento en los primeros 18–24 meses de vida.
2. Los TCEs de los niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que fueron tratados con terapia Katona y rehabilitación temprana desde los primeros 2 meses de edad corregida tendrán velocidades de conducción similares a las velocidades de conducción de los TCEs de los niños sanos.
3. Los TCEs de los niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que no recibieron tratamiento en los primeros 18–24 meses de vida tendrán menores velocidades de conducción en comparación con los niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que fueron tratados con terapia Katona y rehabilitación temprana desde los primeros 2 meses de corregida.

## **VII. OBJETIVOS**

1. Determinar la eficacia a largo plazo de la terapia Katona y la rehabilitación temprana de lactantes con DCP de moderado a severo.
2. Describir el funcionamiento y/o los cambios plásticos a largo plazo del TCE de niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que fueron tratados con terapia Katona y rehabilitación temprana desde los primeros 2 meses de edad corregida.
3. Describir el funcionamiento y/o los cambios plásticos a largo plazo del TCE de niños y adolescentes con DCP de moderado a severo que no fueron tratados en los primeros 18–24 meses de vida.

## **VIII. RELEVANCIA E IMPACTO EN EL ÁREA**

1. Demostrar los efectos terapéuticos a largo plazo de la terapia Katona y rehabilitación temprana en el DCP de moderado a severo.
2. Disminuir la severidad de la discapacidad motora en la población infantil con DCP de moderado a severo.
3. Implementar la evaluación Katona y la IRM como método efectivo de detección temprana del neonato y/o lactante menor de 3 meses de edad con alta probabilidad de desarrollar discapacidad motora.

## **IX. MATERIAL Y MÉTODOS**

El Comité de Ética de Investigación del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) aprobó este estudio, el cual demostró el cumplimiento de los “Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos” establecidos en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la firma del consentimiento informado para padres / tutores de todos los participantes previo a su evaluación.

### **1. Criterios de Selección**

A continuación, se detallan los criterios de inclusión, exclusión y eliminación con los cuales se seleccionó a los participantes de este estudio.

#### **1.1 Criterios de Inclusión**

##### **1.1.1 Sujetos Sanos**

- Edad de 7 a 16 años.
- Diestro.
- Desempeño motor acorde a la edad.
- Nacimiento a término.
- Sin antecedentes de factores de riesgo hipóxico-isquémicos, metabólicos o infecciosos durante el periodo perinatal.
- Neurodesarrollo normal, sin datos de lesión o patología neurológica.

##### **1.1.2 Sujetos con Daño Cerebral Perinatal Tratados con Terapia Katona**

- Edad de 7 a 16 años.
- Antecedentes de factores de riesgo hipóxico-isquémicos durante el periodo perinatal.

- Evidencia de daño cerebral por IRM estructural compatible con algún patrón neuropatológico propio de la etapa perinatal (ej. LPV, HMG-HIV, IHP, IIA, EP, etc.).
- Haber recibido terapia Katona desde los 2 a los 24 meses de edad corregida con un seguimiento a largo plazo.

### 1.1.3 Sujetos con Daño Cerebral Perinatal Tratados Tardíamente

- Edad de 7 a 16 años.
- Antecedentes de factores de riesgo hipóxico-isquémicos durante el periodo perinatal.
- Evidencia de daño cerebral por IRM estructural compatible con algún patrón neuropatológico propio de la etapa perinatal (ej. LPV, HMG-HIV, IHP, IIA, EP, etc.).
- No haber recibido tratamiento formal en los primeros 12–18 meses de vida debido a un diagnóstico tardío.

### 1.2 Criterios de Exclusión

- Malformaciones congénitas.
- Genopatías.
- Prótesis metálicas, marcapasos u otro dispositivo y/o condición que ponga en riesgo a un paciente que se someta a campos magnéticos elevados (ej. EMT y/o IRM).

### 1.3 Criterios de Eliminación

- Desarrollar durante la investigación alguna patología neurológica o del sistema neuromuscular.
- Presentar traumatismo craneoencefálico de moderado a severo antes de concluir todas las evaluaciones.
- Negarse a concluir alguna de las evaluaciones.

## 2. Reclutamiento

El diagnóstico de DCP se realizó de acuerdo con los criterios clínicos neuropediátricos e imagenológicos establecidos a nivel internacional (Hagberg et al., 2016; Himmelmann et al., 2017; Hinojosa-Rodríguez et al., 2017; Krägeloh-Mann & Horber, 2007). Todo lactante menor de 3 meses de edad corregida con diagnóstico de DCP fue tratado y asignado al grupo Katona, ya que por lineamientos bioéticos estamos "obligados" a brindar un tratamiento efectivo reconocido (según la declaración de Helsinki, no se permiten ensayos clínicos de control sin tratamiento, si se ha demostrado anteriormente que el tratamiento fue efectivo; World Medical Association, 2014). Para conformar el grupo sin tratamiento o Tratado Tardíamente, fue necesario reclutar pacientes en centros y/o instituciones de salud pública de México con diagnóstico tardío de DCP ( $\geq 12$  meses de edad corregida) o con diagnóstico de parálisis cerebral espástica después de 18–24 meses de edad. En resumen, el grupo Tratado Tardíamente es considerado "grupo control", debido a que la terapia Katona y la rehabilitación temprana han demostrado ser útiles (Garófalo-Gómez et al., 2019; Harmony, 2017; Harmony et al., 2016; Katona, 1988; Novak et al., 2017).

## 3. Terapia Katona y Rehabilitación Temprana

Todo lactante menor de 3 meses de edad corregida con diagnóstico de DCP fue tratado en la UIND. Inicialmente, los terapeutas especializados realizaron las evaluaciones Katona con la finalidad de obtener un diagnóstico funcional de ingreso, para posteriormente programar los ejercicios que los padres realizarían a sus hijos en casa durante el primer mes de terapia. Durante los primeros 3 meses, los padres acudieron diariamente a la UNID para aprender a estimular al bebé bajo la supervisión del terapeuta. La terapia consistió en la elaboración de un programa intensivo e individual, en donde, en cada sesión se realizó la repetición de 4 a 8 veces de 6 a 9 patrones sensoriomotores. La sesión tuvo una duración aproximada de 40 – 45 minutos, con una repetición de 3 a 5 veces al día. Los padres o tutores trataron a su hijo en casa. La terapia se realizó de acuerdo con los horarios de

alimentación y los patrones de sueño y vigilia. El bebé fue examinado cada mes, evaluando no sólo el desempeño motor, sino también la atención visual y auditiva, así como los hitos del desarrollo conforme a la edad. La terapia tuvo una duración de al menos 24 meses con un seguimiento de 7 a 8 años como mínimo. En algunos casos se dio seguimiento hasta los 12 años edad.

#### 4. Participantes

Para este estudio se reclutaron a 32 niños y adolescentes (14 mujeres; rango de edad de 7 a 16 años). Veintitrés de ellos fueron reclutados de un total de 1,694 participantes evaluados en la UIND de la UNAM durante el período 2001–2018. Los participantes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con su historia clínica (ausencia o presencia de múltiples factores de riesgo para DCP) y hallazgos por IRM estructural (compatible con DCP de moderado a severo o IRM normal para el grupo de niños y adolescentes sanos). Los grupos quedaron de la siguiente manera:

##### 4.1 Grupo Sano

El grupo Sano está conformado por 11 participantes diestros (4 mujeres) de entre 8 y 11 años de edad, todos nacidos a término (rango de 37–41 SDG), sin enfermedades neurológicas o neuromotoras, sin factores de riesgo para DCP, IRM estructural normal y desempeño motor acorde a la edad.

##### 4.2 Grupo Katona

El grupo Katona está integrado por 12 participantes (6 mujeres) de entre 7 y 16 años de edad, de los cuales 9 participantes nacieron de manera prematura (rango de 27–36 SDG). Todos los participantes presentaron múltiples factores de riesgo para DCP, IRM estructural compatible con DCP de moderado a severo y, fueron tratados con terapia Katona y rehabilitación temprana desde los 2 meses de edad corregida (o antes) hasta los 24 meses de edad con un seguimiento de 7–12 años en la UIND.

##### 4.3 Grupo Tratado Tardíamente

El grupo Tratado Tardíamente (sin terapia Katona) está compuesto de 9 pacientes (4 mujeres) de entre 7 y 16 años de edad, todos con nacimiento pretérmino (rango

27–33 SDG) y múltiples factores de riesgo para DCP, IRM estructural compatible con DCP de moderado a severo, sin tratamiento formal en los primeros 12–18 meses de vida debido a un diagnóstico tardío.

## 5. Evaluaciones

Se realizaron evaluaciones neuropediátricas, pruebas específicas del desempeño motor, IRM cualitativa / cuantitativa y PEMs por EMT.

### 5.1 Evaluación Neuropediátrica y Pruebas de Desempeño Motor

Los exámenes clínicos pediátricos y neuropediátricos fueron realizados por médicos especialistas en pediatría, neuropediatria y rehabilitación neurológica con amplia experiencia en la materia (conclusiones por consenso). Las pruebas que se utilizaron para evaluar el desempeño motor fueron: rango de movimiento (escala “Range of Motion”; ROM), fuerza muscular (escala de Daniels), tono muscular (escala de Ashworth), reflejos osteotendinosos profundos (escala ROT), habilidad manual (escala “Manual Ability Classification System”; MACS), y el desempeño motor grueso (escala “Gross Motor Function Classification System”; GMFCS).

### 5.2 Imagen por Resonancia Magnética de Encéfalo

Por las razones previamente expuestas en el apartado de “Reclutamiento”, el grupo Katona es el único grupo con IRM de encéfalo antes de los 3 meses de edad corregida (único grupo con diagnóstico temprano y seguimiento longitudinal). Dichas IRM de encéfalo se adquirieron con un escáner de resonancia magnética de 1.0 T (Philips Medical Systems, Best, Países Bajos). Los cerebros de los lactantes participantes fueron escaneados durante sueño fisiológico y con protección auditiva. Las imágenes estructurales incluyeron: i) T1-weighted spin echo (SE) convencional en plano axial y sagital, tiempo de repetición (TR) = 405 ms, tiempo de echo (TE) = 15 ms, ángulo de giro (flip angle) de 62°, 15 cortes, grosor del corte de 5 mm, matriz de 256 x 166, campo de visión (field of view; FoV) = 220 x 220 mm<sup>2</sup>, dimensión del voxel de 6.0 x 0.8 x 0.8 mm<sup>3</sup>. ii) T2-weighted SE en plano axial y coronal, TR/TE

2600/150 ms, flip angle de  $90^\circ$ , 30 cortes, grosor del corte de 6 mm, matriz de 256 x 153, FoV de  $200 \times 200 \text{ mm}^2$ , dimensión del voxel de  $0.8 \times 6.6 \times 0.8 \text{ mm}^3$ .

Para el análisis transversal, se realizaron estudios de IRM de encéfalo a todos los participantes en rango de edad de 7–16 años. Estos estudios fueron adquiridos mediante un escáner de resonancia magnética de 3.0 T (General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, US) y una bobina neurovascular para cráneo de 16 canales. Todos los participantes estaban despiertos y utilizaron protección auditiva. Las imágenes estructurales incluyeron: i) T1-weighted 3D-SPGR en plano coronal, TR/TE 6/2 ms, flip angle de  $12^\circ$ , 392 cortes, grosor del corte de 1 mm, matriz  $224 \times 224$ , FoV  $220 \times 220 \text{ mm}^2$ , dimensión del voxel de  $0.8 \times 0.5 \times 0.8 \text{ mm}^3$ . ii) T2-weighted 3D en plano coronal, TR/TE 2500/68 ms, flip angle  $90^\circ$ , 196 cortes, grosor del corte de 1 mm, matriz  $224 \times 224$ , FoV  $220 \times 220 \text{ mm}^2$ , dimensión del voxel de  $0.8 \times 1.0 \times 0.8 \text{ mm}^3$ . iii) T2-weighted FSE en plano axial, TR/TE 7000/100 ms, flip angle  $111^\circ$ , 70 cortes, grosor del corte de 2 mm, matriz  $448 \times 352$ , FoV  $220 \times 220 \text{ mm}^2$ , dimensión del voxel de  $0.4 \times 0.4 \times 2.0 \text{ mm}^3$ . iv) Angiorresonancia 3D-TOF SPGR en plano axial, TR/TE 20/3 ms, flip angle  $15^\circ$ , 120 cortes, grosor del corte de 1.2 mm, matriz  $352 \times 192$ , FoV  $180 \times 180 \text{ mm}^2$ , dimensión del voxel de  $0.3 \times 0.3 \times 0.6 \text{ mm}^3$ . v) Imágenes por tensor de difusión SE, single-shot EPI, TR/TE 8000/100 ms, flip angle  $90^\circ$ , 50 cortes, grosor del corte de 2 mm, matriz  $128 \times 128$ , FoV  $220 \times 220 \text{ mm}^2$ , dimensión del voxel de  $0.8 \times 0.8 \times 2.0 \text{ mm}^3$ . Las imágenes ponderadas en difusión fueron adquiridas mediante 64 direcciones diferentes con un valor de  $b=2,000 \text{ s/mm}^2$  y con 2 volúmenes  $b=0 \text{ s/mm}^2$ . El tiempo de adquisición de estas cinco secuencias fue de aproximadamente 22 min. A partir de las IRM de encéfalo se realizaron evaluaciones estructurales cualitativas (tipo de lesión cerebral / patrón neuropatológico, severidad y topografía de la lesión) y cuantitativas (áreas y volúmenes).

### 5.2.1 Evaluación Estructural Cualitativa

Las lesiones cerebrales se clasificaron de acuerdo con los patrones neurorradiológicos y la historia clínica perinatal, lo que correlaciona con la etiología, mecanismo fisiopatológico y temporalidad de la lesión (Himmelman et al., 2017;

Hinojosa-Rodríguez et al., 2017). Todos los patrones neuropatológicos detectados en esta muestra indican que el momento de la lesión cerebral se produjo en la etapa perinatal, según la clasificación de Krägeloh-Mann & Horber (2007).

El grado de severidad de las lesiones cerebrales observadas en las IRM de encéfalo realizadas antes de los 3 meses de edad corregida se estratificaron según las escalas de anormalidad de la sustancia blanca y gris (Woodward et al., 2006). Todas las IRM de los lactantes (grupo Katona) mostraron anormalidades de la sustancia blanca / gris de moderadas a severas. Las IRM de encéfalo de niños y adolescentes con DCP (grupo Katona y grupo Tratado Tardíamente) se estratificaron según la severidad de la lesión de la sustancia blanca en la parálisis cerebral (Reid et al., 2015). Todas las IRM de encéfalo de niños y adolescentes con DCP evidenciaron lesiones de la sustancia blanca de moderadas a severas.

Los grupos de pacientes con DCP (grupo Katona y grupo Tratado Tardíamente) fueron pareados por severidad y topografía de la lesión. Es decir, todos los sujetos de ambos grupos presentaban daño cerebral de moderado a severo con lesión en el territorio del TCE (corteza motora, corona radiada superior, brazo posterior de la cápsula interna [BPCI], pedúnculos cerebrales, región basilar del puente de Varolio y/o pirámide del bulbo raquídeo) ocurrido durante la etapa perinatal.

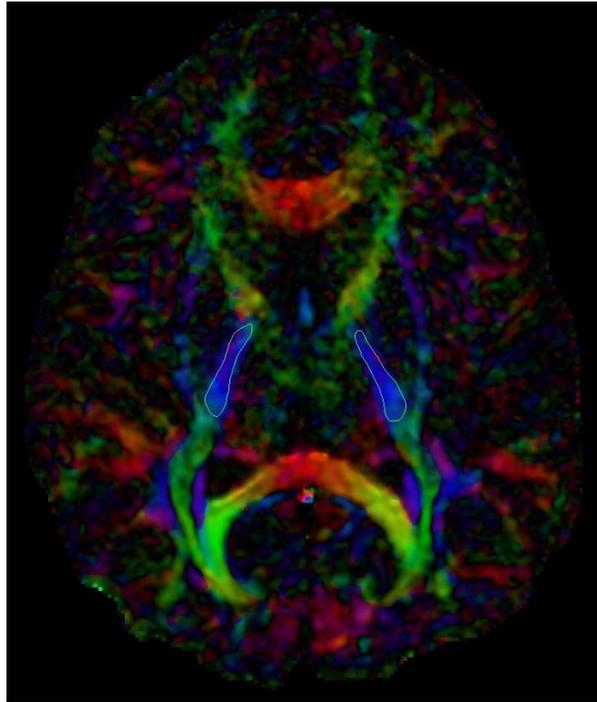
## 5.2.2 Evaluación Cuantitativa

A partir de las IRM de encéfalo, se obtuvieron las áreas de los BPCI y los volúmenes del cuerpo calloso y ventrículos laterales.

### 5.2.2.1 Área por Imagen por Resonancia Magnética

Las áreas del BPCI se obtuvieron de los mapas de color RGB (código de colores por sus siglas en inglés “Red, Green and Blue”) generados a partir de las secuencias ponderadas en difusión. Los mapas RGB se caracterizan por presentar un código de color de acuerdo con la orientación de las fibras de la sustancia blanca, permitiendo de tal manera, distinguir los principales fascículos cerebrales. Sin duda, esto es extremadamente útil para delimitar los segmentos de la cápsula interna (por

ejemplo, el brazo anterior puede observarse en color verde; el brazo posterior puede observarse en color azul). Sistemáticamente, las regiones de interés se realizaron de forma manual en ambos BPCI (en color azul) en el plano axial a nivel de los ganglios basales (ver figura 15).



**Figura 15.** Regiones de interés para la obtención del área de ambos brazos posteriores de la cápsula interna. Imagen en proyección radiológica convencional.

#### 5.2.2.2 Volumetría por Imagen por Resonancia Magnética

Se obtuvieron los volúmenes de los ventrículos laterales y cuerpo calloso, así como las áreas del BPCI. La segmentación del cuerpo calloso y ventrículos laterales se realizó de forma manual a partir de la secuencia 3D-SPGR ponderada en T1 adquirida en plano coronal. Se seleccionó esta secuencia debido a que las imágenes ponderadas en T1 muestran mejor contraste entre sustancia blanca y gris, favoreciendo la segmentación manual del cuerpo calloso. Posteriormente, se hicieron estimaciones de los volúmenes y reconstrucción 3D para verificar la anatomía.

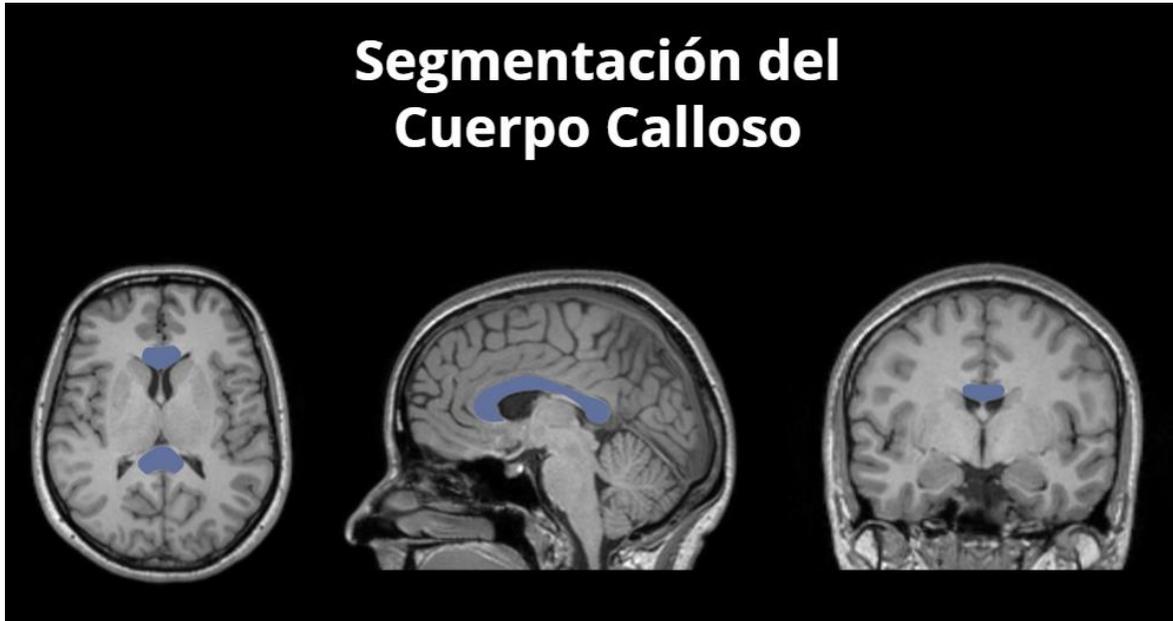
#### 5.2.2.2.1 Inspección Inicial y Orientación de la Imagen para la Segmentación

Los límites anatómicos y los detalles morfológicos no son fáciles de determinar en un solo plano (por ejemplo, el plano sagital para el cuerpo calloso). Por lo que se recomienda ampliamente visualizar la estructura a medir en los tres planos (sagital, axial y coronal), esto facilitará la visualización de los límites lateral, superior, inferior, anterior y posterior. Por lo tanto, una evaluación optima en los diversos planos permitirá determinar los límites anatómicos y/o detectar alguna anormalidad anatómica que pueda influir o alterar la volumetría final. Posteriormente, el operador se posiciona sistemáticamente en un corte específico para iniciar el proceso de segmentación. La segmentación inicial del cuerpo calloso se realiza en el plano sagital (a nivel de la línea comisura anterior – comisura posterior) con dirección parasagital bilateral utilizando como referencia anatómica complementaria el plano axial. La segmentación inicial de los ventrículos laterales se realiza en el plano axial a la altura del domo ventricular (a nivel de la corona radiada superior) con dirección dorso-ventral, teniendo como referencia anatómica complementaria los planos sagital y coronal.

#### 5.2.2.2.2 Límites Anatómicos del Cuerpo Calloso

Los límites anatómicos del cuerpo calloso no son claros en el plano parasagital. En términos generales, la IRM convencional no permite diferenciar entre fascículos de la sustancia blanca. Por consiguiente, las porciones laterales del cuerpo calloso se determinan en plano axial con la finalidad de corroborar que no se está sobreestimando el cuerpo calloso al incluir el cíngulo en planos en donde es indistinguible del cuerpo calloso (parasagital). La información que brinda el plano axial es fundamental para determinar los límites anatómicos laterales del cuerpo calloso. El punto de referencia anatómico en el plano axial a nivel de la rodilla es la cabeza del núcleo caudado y la corteza del giro del cíngulo (a nivel del lóbulo frontal). El punto de referencia anatómico en el plano axial a nivel del esplenio es la corteza del giro del cíngulo (a nivel parietal) y la porción lateral del plexo coroideo de los ventrículos laterales. Los límites anatómicos del cuerpo calloso (superior, inferior, anterior y posterior) están dados por la cisura callosa marginal y giro del

cíngulo. Sistemáticamente, la segmentación del cuerpo calloso incluye a la rodilla, cuerpo, istmo y esplenio; sin incluir el tapetum (ver figura 16).

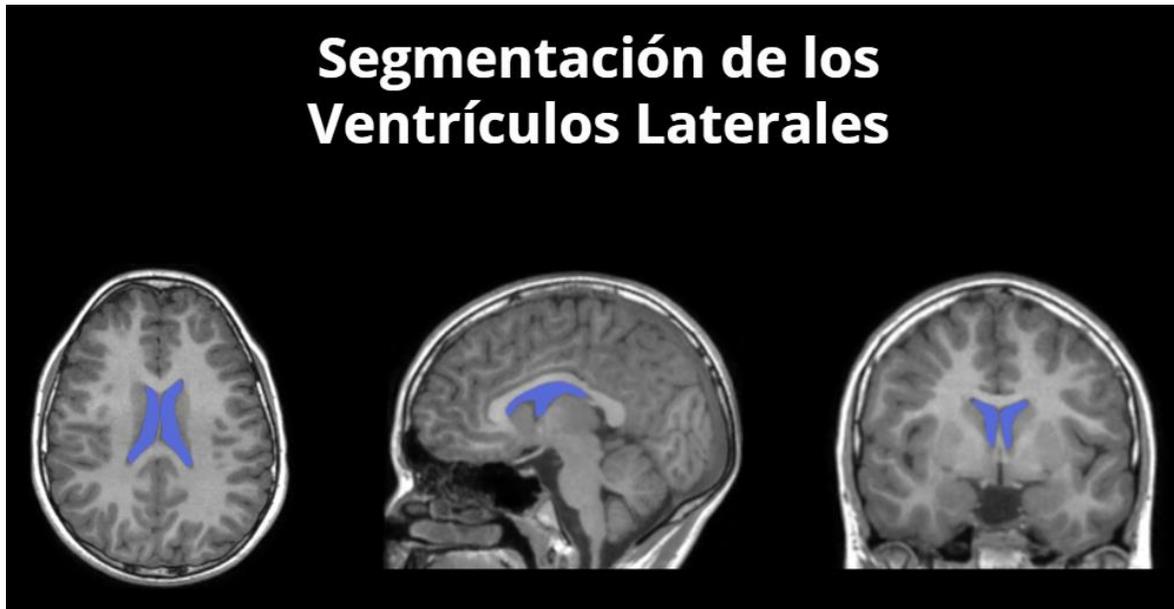


**Figura 16.** Segmentación del cuerpo calloso. Imágenes en proyección radiológica convencional.

#### 5.2.2.2.3 Límites Anatómicos de los Ventriculos Laterales

Los límites anatómicos de los ventrículos laterales son claros a pesar de su variabilidad morfológica en la etapa pediátrica. La segmentación manual de los ventrículos laterales incluye a las astas frontal, temporal y occipital, así como el cuerpo del ventrículo lateral. Los límites anatómicos laterales en dirección rostro-caudal son: núcleo caudado, tálamo a nivel del domo ventricular / cuerpo y la sustancia blanca periventricular correspondiente. Los límites mediales en dirección dorso-ventral son: el septum pellucidum, las columnas (pilares anteriores), el cuerpo del fórnix, el foramen interventricular de Monro, la cruz del fórnix (pilares posteriores) y el hipocampo a nivel temporal (ver figura 17). Toda condición estructural o lesión con pérdida de sustancia blanca periventricular que se comunique ampliamente con

el ventrículo lateral fue medido y cuantificado como parte del ventrículo lateral (ej. quiste porencefálico secundario a un IHP).



**Figura 17.** Segmentación de los ventrículos laterales. Imágenes en proyección radiológica convencional.

**5.3 Potenciales Evocados Motores por Estimulación Magnética Transcraneal**  
Los PEMs son el resultado de promediar los potenciales de acción motor compuesto registrados en un determinado músculo durante la EMT focal de la corteza M1 correspondiente.

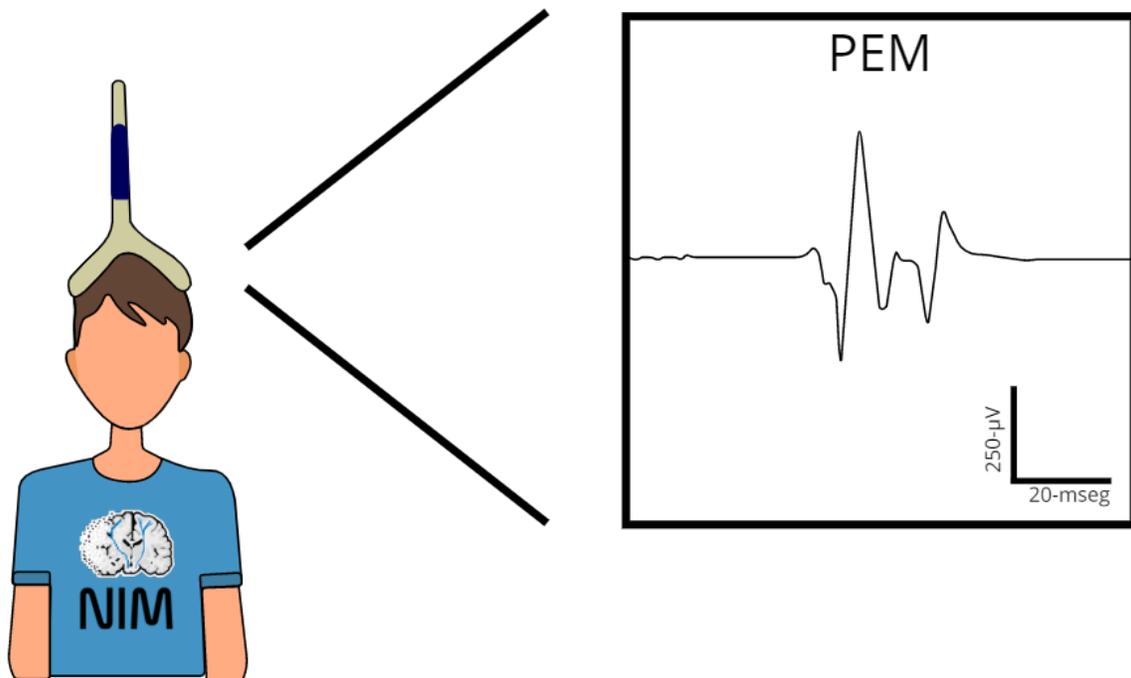
#### 5.3.1 Adquisición de Potenciales Evocados Motores

La adquisición de los PEMs, así como las consideraciones éticas y de seguridad, se llevaron a cabo bajo los lineamientos internacionales para el uso adecuado de la EMT en la investigación y práctica clínica (Rossi et al., 2009). Se colocaron dos electrodos de superficie de AgCl sobre ambos músculos tibiales anteriores en un montaje clásico de vientre muscular – tendón y se conectaron a un amplificador. Las características principales del amplificador fueron: ganancia de 1,000 dB, filtro paso-

bajo de 10 Hz y filtro paso-alto de 3,000 Hz. Se hizo un registro electromiográfico durante la adquisición de los PEMs (Neuronic Mexicana, S.A.; México). Se enviaron pulsos simples de 5 Hz con la bobina de doble cono o mejor conocida como "Double Cone Coil" (Super-Rapid, Magstim Company, Whitland, Reino Unido; ver figura 18), sobre la corteza M1 que controla el músculo tibial anterior. Dicha bobina está conformada por dos grandes bobinas colocadas una al lado de la otra con un ángulo fijo de aproximadamente 95 grados entre las dos alas. A su vez, presenta una sección central plana que se ajusta estrechamente a la cabeza del paciente. La geometría de la bobina permite un mejor acoplamiento magnético, dando una corriente inducida significativamente más alta en la cisura central (70% más alta que con la bobina circular de 90 mm). La bobina de doble cono permite estimular a una profundidad de 3 a 4 cm, logrando de tal manera, estimular la corteza motora de los miembros inferiores en la fisura interhemisférica (ver figura 19), el piso pélvico o la corteza cingulada anterior (Lu & Ueno, 2017). La detección de la corteza M1 se realizó a través de pulsos simples en un 80 – 100% de la potencia máxima del estimulador, mientras se realizaba el registro del potencial de acción motor compuesto en el músculo en reposo contralateral al estímulo cortical. Se definió como punto caliente o área "hotspot" al área cortical que desencadenaba el potencial de acción motor compuesto de mayor amplitud al ser estimulada, o bien, el área con los PEMs más consistentes durante el mapeo cortical. El UM se definió como el estímulo mínimo que produce un pequeño potencial de acción motor compuesto de 50 – 100  $\mu$ V de amplitud con el músculo en reposo en al menos la mitad de 10 a 20 ensayos consecutivos (Rossini et al., 2015). Los PEMs del músculo contralateral a la estimulación cortical se adquirieron al 120% del UM o al 100% de la potencia máxima del estimulador (en los casos en donde el UM fue  $\geq$ 85% de la potencia máxima del estimulador). Se considero fracaso en la adquisición o ausencia de PEM a la falta de respuesta cortical después de 20 – 30 estímulos al 100% de la potencia máxima del estimulador (Eyre et al., 2007).



**Figura 18.** Bobina de estimulación magnética transcraneal. La bobina de doble cono o “Double Cone Coil” (Super-Rapid, Magstim Company, Whitland, Reino Unido) está conformada por dos grandes bobinas colocadas una al lado de la otra con un ángulo fijo de aproximadamente 95 grados entre las dos alas. La bobina de doble cono permite estimular a una profundidad de 3 a 4 cm, logrando de tal manera, estimular la corteza motora de los miembros inferiores en la fisura interhemisférica.



**Figura 19.** Adquisición de potenciales evocados motores (PEMs). Los PEMs fueron obtenidos a través de la estimulación magnética transcraneal (EMT) de la corteza motora primaria (M1) que controla al músculo tibial anterior. *PEM: Potencial Evocado Motor. µV: microvoltios. mseg: milisegundos.*

### 5.3.2 Parámetros de los Potenciales Evocados Motores

Los parámetros de los PEMs que fueron analizados en el presente estudio son: UM, tiempos de conducción motora y las velocidades de conducción motora. El UM es el estímulo mínimo (a través de la EMT focal) que produce un pequeño potencial de acción motor compuesto de 50 – 100  $\mu\text{V}$  de amplitud en el músculo diana en reposo. El valor del UM se determina conforme al porcentaje de la potencia máxima del estimulador utilizado durante dicha estimulación. Los tiempos de conducción motora total (TCMT) y periférica (TCMP) se definen como el tiempo que transcurre entre el artefacto de estimulación cortical y espinal, respectivamente, al inicio del potencial de acción motor compuesto. Para obtener el TCMP, se estimuló la medula espinal a nivel de la 5<sup>ta</sup> vértebra lumbar a través de una bobina focal. El TCMC se obtuvo al restar el TCMP del TCMT ( $\text{TCMT} - \text{TCMP} = \text{TCMC}$ ). La velocidad de conducción se definió como la distancia entre dos puntos (por ejemplo, la distancia entre el vertex y el músculo tibial anterior) dividida por el tiempo de conducción motora o latencia (expresado en m/s). Para calcular los parámetros de velocidad de conducción, se midieron las siguientes distancias: distancia entre el vertex y el vientre del músculo tibial anterior (velocidad de conducción total), distancia entre el vertex y el lugar de estimulación espinal (velocidad de conducción central) y la distancia entre el lugar de estimulación espinal y el vientre del músculo tibial anterior (velocidad de conducción periférica).

## 6. Análisis Estadístico

La agrupación es uno de los métodos más utilizados para el análisis de datos estadísticos. En este estudio se utilizó el conocido algoritmo de  $k$ -medias, ya que ha demostrado ser una herramienta confiable y sencilla para la minería de datos. El procedimiento de  $k$ -medias se describió por primera vez en 1967 (MacQueen, 1967) y desde entonces se ha utilizado para la partición de un conjunto de datos en  $k$  clases. La idea clave detrás de este método es el asignar iterativamente cada  $m$  unidad de dato a  $k$  grupos (clases) en función de la distancia cercana al centro del grupo (centroide). El método de  $k$ -medias para agrupar  $m$  unidades de datos en  $k$

grupos podría resumirse en los siguientes pasos: (i) seleccionar  $k$  unidades de datos del conjunto de datos como centroide, (ii) establecer cada  $k$  unidad de dato al grupo con el centroide más cercano, (iii) actualice el centroide para cada grupo y vaya al paso ii hasta que se alcance la convergencia.

La ausencia de normalidad y heterocedasticidad se demostró mediante la prueba de Anderson-Darling y la función de distribución acumulativa de chi-cuadrado, respectivamente. Las comparaciones entre grupos (edad gestacional, peso al nacimiento, puntuación de Apgar a los cinco minutos y edad al momento de las evaluaciones) se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró significancia estadística a un valor de  $p < 0.05$ .

## X. RESULTADOS

En este estudio participaron 32 niños y adolescentes (14 mujeres; rango de 7 – 16 años, media 10.5 años  $\pm$ 2.57), los cuales fueron categorizados de acuerdo con sus antecedentes clínicos. Al momento de su evaluación, 11 participantes eran sanos (4 mujeres; rango de edad de 8 – 11 años, media 9.8 años  $\pm$ 1.2), diestros, todos nacidos a término (rango de 37 – 41 SDG, media 39.1 SDG  $\pm$ 1.2), sin factores de riesgo para DCP, IRM normal y con un neurodesarrollo normal. En relación con los pacientes que sufrieron DCP (21 pacientes), 12 pacientes recibieron terapia Katona (6 mujeres; rango de 7 – 16 años, media 10.7 años  $\pm$ 3.1), 9 de ellos con antecedentes de parto prematuro (rango de 27 – 36 SDG, media 32.5 SDG  $\pm$ 2.8). El resto de los 9 pacientes con DCP, no recibieron terapia Katona y fueron tratados aparentemente de manera tardía (4 mujeres; rango de 7 – 16 años, media 11.1 años  $\pm$ 2.9), todos ellos con nacimiento prematuro (rango de 27 – 33 SDG, media 30.7 SDG  $\pm$ 2.3). En la tabla 4 se describen las principales características demográficas de los grupos y en la tabla 5 se detallan los factores de riesgo perinatales más relevantes sufridos por cada paciente.

Los resultados de las comparaciones de las variables demográficas entre los grupos fueron los siguientes: diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre el grupo Sano y el grupo Katona en las variables de edad gestacional, peso al nacimiento y puntuación Apgar a los 5 minutos. Diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre el grupo Sano y el grupo Tratado Tardíamente en las variables de edad gestacional y peso al nacimiento (al comparar la puntuación Apgar a los 5 minutos se obtuvo una  $p = 0.08$ ). No se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre el grupo Katona y el grupo Tratado Tardíamente al comparar la edad gestacional, peso al nacimiento, puntuación Apgar a los 5 minutos y edad al momento de las evaluaciones.

**Tabla 4. Principales características demográficas**

Grupo	Número de participantes	Género		Edad gestacional (semanas)		Peso al nacimiento (grs)		Edad a la evaluación (años)	
		F	M	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Sano	11	4	7	39.1	1.2	3,223.6	319.6	9.8	1.2
Katona	12	6	6	34.1	3.7	2,203.3	880.8	10.7	3.1
Tratado Tardíamente	9	4	5	30.8	2.3	1,485.5	398.3	11.1	2.9

**Tabla 5. Factores de riesgo para daño cerebral y comorbilidades durante la etapa perinatal**

Grupo	Edad al momento de la evaluación (años)	Género	SDG	Peso al nacimiento (grs)	Apgar 1'	Apgar 5'	Factores de riesgo y comorbilidades	
Sano	S1	8.1	M	41	3,000	8	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S2	8.1	M	40	3,550	9	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S3	9.2	F	37	3,400	8	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S4	9.7	F	38	2,720	9	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S5	9.3	F	38	3,250	8	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S6	11.1	F	40	3,200	8	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S7	9	M	40	3,200	8	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S8	10.9	M	39	3,850	9	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S9	10.1	M	39	3,400	8	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S10	11.4	M	40	2,950	8	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
	S11	11.2	M	38	2,940	9	9	Embarazo y periodo perinatal sin factores de riesgo.
Katona	K12	7.1	M	32	1,500	8	5	Madre con pielonefritis, miomatosis uterina y quiste gigante de ovario materno. Amenaza de aborto, preeclampsia severa, SDR severo, hipoxia perinatal, sepsis neonatal, apneas centrales y mixtas, neumonía nosocomial, ECN, HBMF, DBP, ERGE, anemia, trastornos de la coagulación, conducto arterioso persistente, DTA e hipertensión pulmonar. Hemorragia intracraneal determinada por

							ultrasonido transfontanelar. Estancia intrahospitalaria de 28 días.
K13	16.8	F	31	1,175	3	6	Madre con infección por virus del papiloma humano. Restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, SFA, hiperbilirrubinemia por incompatibilidad de grupo, sepsis neonatal, hidrocefalia, síndrome colestásico, ERGE y HMG-HIV (grado 2/3). Estancia intrahospitalaria de 41 días.
K14	13.8	M	33	3,150	9	9	Meningoencefalitis bacteriana con síndrome febril y crisis convulsivas a los 8 días de VEU.
K15	8.1	F	32	1,450	8	9	Embarazo gemelar (Gemelo II), oligohidramnios, SDR, sepsis neonatal, HBMF y ECN.
K16	11.3	F	39	3,270	9	9	Madre con trombosis venosa profunda. Amenaza de aborto, cervicovaginitis persistente, sepsis neonatal tardía a los 15 días de VEU, meningoencefalitis, convulsiones focales clónicas hemicorporales izquierdas y anemia.
K17	8.1	M	38	3,100	9	9	Amenaza de aborto e IVU durante el primer trimestre.
K18	8.6	F	39	3,100	8	9	Circular de cordón, trauma obstétrico y convulsiones neonatales.
K19	8.9	M	27	800	8	9	Preeclampsia severa, síndrome de HELLP, sepsis neonatal, HBMF, ECN, anemia y hernia inguinal bilateral. Estancia intrahospitalaria de 81 días.
K20	11.8	F	36	2,370	9	9	IVU, amenaza de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, hemorragia intracraneal detectada a los 2 meses de edad por posible enfermedad hemorrágica del recién nacido (hematoma subdural e infarto cerebral).
K21	12.4	M	36	2,300	8	9	Embarazo gemelar (Gemelo II), asimetría del ventrículo lateral izquierdo detectada en ultrasonido morfológico obstétrico, oligohidramnios e hidrocefalia.
K22	14.3	M	35	2,725	7	8	SFA, ruptura prematura de membranas (12 hrs), bradicardia y sin esfuerzo respiratorio al nacer, SDR, cefalohematoma occipital, neumonía intrauterina e HBMF.
K23	7.2	F	31	1,500	5	7	IVU, cervicovaginitis (segundo trimestre), DBP, hemorragia pulmonar, neumonía, atelectasia, hipercalcemia, anemia y crisis convulsivas a los 17 días de VEU.

Tratado Tardíamente	T24	7.1	F	27	1,080	D	D	Vulvovaginitis, desprendimiento de placenta, asfixia perinatal, SDR, DBP, sepsis, anemia, DTA, crisis convulsivas y HMG-HIV. Estancia intrahospitalaria de 42 días.
	T25	16.1	F	33	1,800	6	9	IVU, preeclampsia, ictericia y ventilación mecánica (23 días).
	T26	14.3	M	31	1,440	8	9	Cervicovaginitis, preeclampsia, SDR, atelectasia recurrente, hipoplasia de epiglotis, laringomalacia traqueal moderada, endobronquitis del bronquio pulmonar derecho y anemia. Estancia intrahospitalaria de 59 días.
	T27	11.1	M	32	1,700	8	9	Madre con hipertensión arterial durante el embarazo, SDR, sepsis temprana e HBMF.
	T28	8	M	33	1,900	5	8	Amenaza de aborto, SDR, neumonía, sepsis temprana, hiperbilirrubinemia por incompatibilidad de grupo y HMG-HIV (Grado 3).
	T29	10.4	F	27	825	1	7	Asfixia perinatal, SDR, DBP, DTA, sepsis, anemia, hipocoagulabilidad, retinopatía del prematuro, neumonía, hemorragia pulmonar, HBMF, ERGE y HMG-HIV (Grado 2). Estancia intrahospitalaria de 90 días.
	T30	11.9	M	30	1,425	9	9	Amenaza de aborto, preeclampsia leve y SDR. Estancia intrahospitalaria de 25 días.
	T31	8.4	F	32	1,200	0	6	SFA, síndrome de aspiración meconial, asfixia perinatal, neumotórax, sepsis neonatal, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, hemorragia subependimaria y síndrome colestásico.
	T32	12.7	M	32	2,000	D	D	Madre adolescente sin control prenatal, embarazo relacionado con violación, parto prolongado sin llanto al nacer, inmadurez pulmonar e ictericia. Estancia intrahospitalaria de 22 días.

DBP: Displasia Broncopulmonar. DTA: Defecto del Tabique Auricular. ECN: Enterocolitis Necrotizante. ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. HBMF: Hiperbilirrubinemia Multifactorial. HELLP: Hemólisis, Enzimas Hepáticas Elevadas y Trombocitopenia. HMG-HIV: Hemorragia de Matriz Germinal - Hemorragia Intraventricular. IVU: Infección de Vías Urinarias. SDG: Semanas de Gestación. SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria. SFA: Sufimiento Fetal Agudo. VEU: Vida Extrauterina.

## 1. Evaluación Neuropediátrica y Pruebas de Desempeño Motor

Los pacientes que fueron tratados de manera temprana con la terapia Katona tienen un mejor desempeño motor en comparación con los pacientes tratados tardíamente. Se encontró que 9 de los 12 (75%) niños y adolescentes tratados con la terapia Katona podían moverse sin la ayuda de algún dispositivo de asistencia; estos 9 pacientes se ubicaron en los niveles I – II de la escala GMFCS, 2 pacientes (17%) en el nivel III y solo 1 paciente (8%) en el nivel V. En contraste, 7 de los 9 (78%) pacientes con DCP que no recibieron un tratamiento temprano se ubicaron en los niveles III – IV de la escala GMFCS y sólo 2 (22%) pacientes en los niveles I – II. Interesantemente, 2 pacientes (17%) tratados de forma temprana con la terapia Katona tuvieron un desempeño motor normal; por el contrario, ninguno de los pacientes del grupo Tratado Tardíamente tuvo resultados normales. Las secuelas motoras en el grupo Katona (12 pacientes = 100%) fueron hemiparesia en 6 casos (50%), triparésia en 2 casos (17%), monoparesia en 1 caso (8%) y cuadriparesia en 1 caso (8%). Sin embargo, fueron más frecuentes las secuelas de mayor severidad en el grupo Tratado Tardíamente (9 pacientes = 100%); cuadriparesia en 4 casos (45%), triparésia en 2 casos (22%), hemiparesia en 2 casos (22%) y paraparesia en 1 caso (11%). En la tabla 6 pueden encontrarse de forma detallada los resultados de las pruebas de desempeño motor, así como de la evaluación neuropediátrica.

**Tabla 6. Evaluación neuropediátrica y pruebas de desempeño motor**

Grupo	Rango de Movimiento	Fuerza muscular (escala Daniels)	Tono muscular (escala Ashworth)	Reflejos osteotendinosos profundos	Habilidad manual (escala MACS)	Desempeño motor grueso (escala Palisano)	Diagnóstico funcional	
	Extremidad: Torácica derecha / Torácica izquierda / Pélvica derecha / Pélvica izquierda				Derecha / Izquierda			
Sano	S1	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S2	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S3	C/C/C/C	4+/4+/4+/4+	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S4	C/C/C/C	4+/4+/4+/4+	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S5	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S6	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S7	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S8	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S9	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S10	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
	S11	C/C/C/C	4-/4-/4-/4-	0/0/0/0	++/++/++/++	1 / 1	N/A	Normal
Katona	K12	C/C/I/I	3/3/2/2	2/1/2/2	+++ / +++ / +++ / +++	3 / 2	3	Triparesia (paresia en extremidades pélvicas y miembro torácico derecho)
	K13	C/I/C/I	4/3/4/3	0/2/0/2	++/+++ / ++ / +++	1 / 3	2	Hemiparesia izquierda
	K14	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++ / +++ / +++	1 / 1	1	Normal
	K15	C/I/C/I	4/3/4/3	0/2/0/2	++/+++ / ++ / +++	1 / 2	2	Hemiparesia izquierda
	K16	C/C/C/C	4/3/4/3	0/0/0/0	++/+++ / ++ / +++	1 / 2	1	Monoparesia de miembro torácico izquierdo
	K17	C/C/C/C	3/4/3/4	1+/0/1+/0	+++ / ++ / +++ / ++	3 / 1	2	Hemiparesia derecha
	K18	C/C/C/C	4/4/4/4	0/0/0/0	++/++ / ++ / ++	1 / 1	1	Normal
	K19	C/C/C/C	3/4/3/4	0/0/1/0	+++ / ++ / ++ / ++	2 / 1	1	Hemiparesia derecha
	K20	C/I/C/C	4/3/4/3	0/1+/0/0	++/+++ / ++ / +++	1 / 2	1	Hemiparesia izquierda
	K21	I/I/I/I	3/4/3/4	2/0/1+/0	+++ / ++ / +++ / ++	3 / 1	1	Hemiparesia derecha
	K22	I/C/I/I	2/3/2/2	1+/0/2/1+	++/++ / +++ / +++	No cooperó	5	Triparesia (paresia en extremidades pélvicas y miembro torácico derecho)
	K23	I/I/I/I	2/2/1/1	1+/2/2/3	+++ / +++ / +++ / +++ ++++	4 / 3	3	Cuadriparesia con predominio en hemicuerpo izquierdo

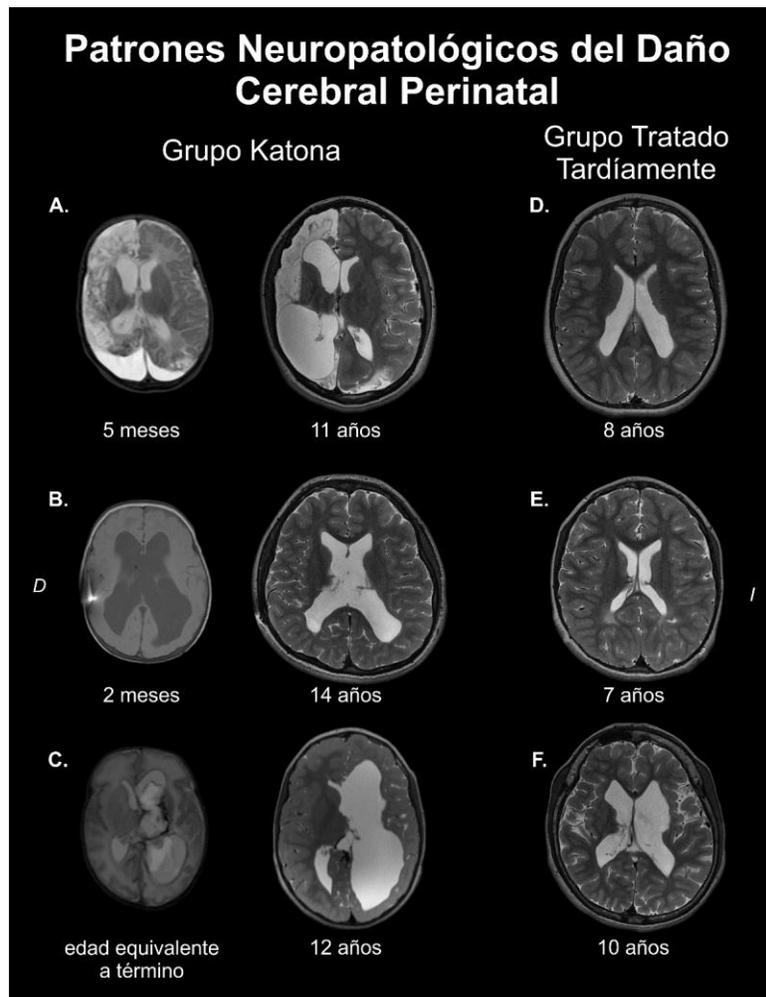
<b>Tratado Tardíamente</b>	T24	I/I/I/I	3/2/1/1	1+/2/3/4	++/+++ / +++/+++	2 / 3	4	Triparesia (paresia en extremidades pélvicas y miembro torácico izquierdo)
	T25	I/I/C/C	3/3/3/3	1/1+/2/2	+ /+++ /+ /+++	2 / 3	3	Paraparesia
	T26	I/I/I/I	2/3/1/2	3/1+/4/2	+++ /+++ /+++ /+++	4 / 3	4	Cuadriparesia con predominio en hemicuerpo derecho
	T27	C/C/I/I	3/3/3/3	0/0/0/1+	++ /+++ /++ /+++	1 / 2	2	Hemiparesia izquierda
	T28	C/C/I/I	3/3/2/3	1+/0/3/2	+++ /+++ /+++ /+++	3 / 2	3	Cuadriparesia con predominio en hemicuerpo derecho
	T29	I/I/I/I	2/3/2/3	2/1+/2/1+	+++ /+++ /+++ /+++	4 / 3	3	Cuadriparesia con predominio en hemicuerpo derecho
	T30	C/C/I/I	3/3/2/2	1+/0/1+/1	++ /++ /++ /++	3 / 2	4	Cuadriparesia con predominio en hemicuerpo derecho
	T31	C/C/I/I	3/4/3/4	0/0/0/0	+++ /++ /+++ /++	2 / 1	1	Hemiparesia derecha
	T32	I/I/I/I	3/2/1/1	1/1+/1+/3	+++ /+++ /+++ /+++	4 / 4	4	Triparesia (paresia en extremidades pélvicas y miembro torácico izquierdo)

MACS: Manual Ability Classification System. C: Completo. I: Incompleto. N/A: No Aplica.

## 2. Imagen por Resonancia Magnética de Encéfalo

### 2.1 Evaluación Estructural Cualitativa

Las patologías más frecuentes detectadas en los pacientes con DCP (grupo Katona y grupo Tratado Tardíamente) fueron: LPV, IIA, IHP y patrones mixtos como LPV en concomitancia con el IHP (ver figura 20). En la tabla 7 se puede encontrar la descripción detallada de las lesiones de la sustancia blanca y gris cerebral, las anomalías cerebelosas, el grado de severidad de la lesión encefálica, así como el patrón neuropatológico que sufrió cada participante.



**Figura 20.** Patrones neuropatológicos del daño cerebral perinatal. **A.** Infarto isquémico arterial. **B.** Leucomalacia periventricular (LPV) quística. **C.** Infarto hemorrágico periventricular y LPV quística. **D.** LPV quística. **E.** Hallazgos neurorradiológicos compatibles con LPV no quística. **F.** LPV quística y quiste porencefálico frontal izquierdo secundaria a infarto hemorrágico periventricular. Imágenes en proyección radiológica convencional. *D: Derecha. I: Izquierda.*

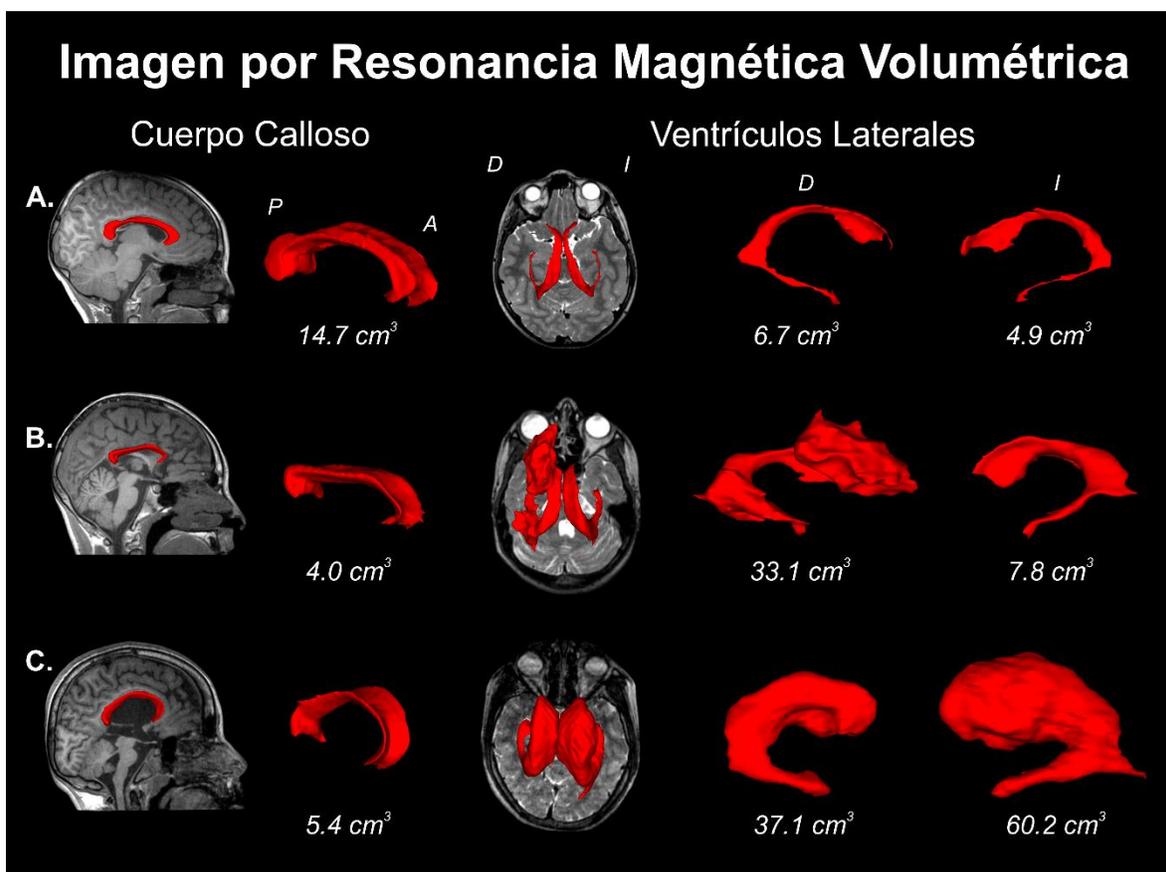
**Tabla 7. Hallazgos en imágenes por resonancia magnética convencional**

Grupo	Lesión de sustancia gris cerebral		Lesión de sustancia blanca cerebral						Lesión en cerebelo	Severidad de la lesión por IRM	Daño cerebral perinatal		
	Alteración cortico-subcortical	Alteración en ganglios de la base y/o tálamo	Pérdida de sustancia blanca periventricular				Alteración del BPCI	Alteración del cuerpo caloso				Quiste	
			Frontal	Parietal	Occipital	Temporal							
Katona	K12	atrofia cortical fronto-parietal bilateral de claro predominio izquierdo y encefalomalacia en región opercular frontal derecha	disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	bilateral	no	no	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal y parietal bilateral	subdesarrollo de ambos hemisferios cerebelosos	severa	LPV quística / atrofia fronto-parietal izquierda e infarto frontal derecho
	K13	atrofia cortical fronto-parietal derecha	disminución de tálamo derecho	derecha	bilateral	bilateral	bilateral	derecho	hipoplásico	quiste porencéfálico fronto-parietal derecho	subdesarrollo hemisferio izquierdo	severa	LPV / Infarto-hemorrágico periventricular derecho
	K14	atrofia cortical frontal, parietal y occipital bilateral de claro predominio izquierdo	no	no	no	no	no	no	disminuido el tercio posterior	no	atrofia / pérdida del declive del vermis, atrofia del lobulillo simple y lobulillos superior e inferior izquierdos	severa	Infarto cortico-subcortical en región frontal, parietal y occipital bilateral con claro predominio izquierdo
	K15	no	tálamo, globo pálido, putamen y caudado derechos	derecha	derecha	no	no	derecho	disminuido el tercio medio	solo un quiste que se extiende desde la ínsula a la región frontal derecha	no	moderada	Infarto en BPCI derecho
	K16	no	tálamo, globo pálido, putamen y caudado derechos	derecha	no	derecho (mínimo)	derecho	derecho	hipoplásico	quiste porencéfálico fronto-temporal derecho	subdesarrollo del hemisferio cerebeloso izquierdo	severa	Infarto-hemorrágico periventricular derecho (extenso: frontopolar y temporal)
	K17	encefalomalacia fronto-parietal izquierda (en región perirrolándica inferior)	tálamo, globo pálido, putamen y caudado derechos	izquierda	izquierda	no	no	izquierdo	disminuido el cuerpo e istmo	solo un quiste que se extiende desde la ínsula a la región fronto-parietal izquierda	no	moderada	Infarto en BPCI y corteza perirrolándica inferior izquierda
	K18	encefalomalacia en región parietal bilateral con claro predominio izquierdo	no	no	no	no	no	no	no	no	no	moderada	Infarto parietal bilateral de predominio izquierdo
	K19	encefalomalacia fronto-parietal izquierda	no	no	no	no	no	no	no	no	no	moderada	Infarto en región perirrolándica izquierda
	K20	extensa lesión en el hemisferio derecho y encefalomalacia parieto-occipital izquierda	lesión severa de globo pálido, putamen, caudado y tálamo derechos	derecho	bilateral	bilateral	derecho	derecho	hipoplásico	quiste porencéfálico parieto-temporal derecho	subdesarrollo de ambos hemisferios cerebelosos de predominio izquierdo	severa	Infarto extenso en hemisferio cerebral derecho e infarto parieto-occipital izquierdo
	K21	atrofia cortical fronto-parietal izquierda	Pérdida de globo pálido, putamen, caudado y tálamo izquierdos	izquierda	bilateral	bilateral	izquierda	izquierdo	hipoplasia severa	quiste porencéfálico extenso fronto-parieto-occipito-temporal izquierdo	subdesarrollo hemisferio derecho	severa	LPV / Infarto-hemorrágico periventricular izquierdo
	K22	atrofia cortical fronto-parietal bilateral	disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	bilateral	bilateral	bilateral de predominio izquierdo	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región parieto-occipital bilateral	subdesarrollo de ambos hemisferios cerebelosos	severa	LPV quística
	K23	atrofia cortical fronto-parietal bilateral	disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	bilateral	no	bilateral	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal y parietal bilateral	no	severa	LPV quística

Tratado tardíamente	T24	no	disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	no	no	bilateral de predominio derecha	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal y parietal bilateral	no	severa	LPV quística
	T25	atrofia cortical fronto-parietal bilateral	disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	bilateral	no	bilateral de predominio izquierdo	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal, parietal y occipital bilateral	no	severa	LPV quística
	T26	atrofia cortical fronto-parieto-occipital bilateral	disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	bilateral	no	bilateral	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal y parietal bilateral	subdesarrollo de ambos hemisferios cerebelosos	severa	LPV quística
	T27	no	ligera disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	bilateral	no	mínima bilateral	disminuido	cicatrices gliales a nivel de la corona radiada derecha y en región frontal y parietal bilateral	no	severa	LPV quística
	T28	atrofia cortical fronto-parietal bilateral	lesión y disminución del caudado izquierdo y disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	izquierda	no	bilateral de predominio izquierdo	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal y parietal bilateral	subdesarrollo de ambos hemisferios cerebelosos	severa	Infarto-hemorrágico periventricular izquierdo / LPV quística
	T29	atrofia cortical fronto-parietal bilateral	lesión severa de globo pálido, putamen, caudado y tálamo izquierdo. Disminuidos del lado derecho	bilateral de predominio izquierdo	bilateral	bilateral de predominio izquierdo	bilateral	bilateral de predominio izquierdo	hipoplásico	quiste porecefálico frontal izquierdo y cicatrices gliales periventriculares en región frontal y parietal derechas	hipoplasia de ambos hemisferios cerebelosos	severa	Infarto-hemorrágico periventricular izquierdo / LPV quística
	T30	atrofia cortical fronto-parietal bilateral	disminución de ambos tálamos predominio izquierdo	bilateral	bilateral	bilateral	no	bilateral de predominio izquierdo	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal y parietal bilateral de predominio izquierdo	subdesarrollo de ambos hemisferios cerebelosos	severa	LPV quística
	T31	atrofia cortical frontal bilateral	no	no	izquierda	izquierda	no	no	hipoplásico	hiperintensidad T2 e hipointensidad T1 periventricular en parietal y occipital bilateral (microquistes)	no	moderada	LPV no quística de predominio izquierdo
T32	atrofia cortical frontal, parietal, occipital y temporal bilateral	disminución de ambos tálamos	bilateral	bilateral	bilateral	no	bilateral	hipoplásico	cicatrices gliales periventriculares en región frontal, parietal y occipital bilateral	subdesarrollo de ambos hemisferios cerebelosos	severa	LPV quística	

## 2.2 Evaluación Cuantitativa

Para el análisis cuantitativo, se realizaron estimaciones volumétricas del cuerpo calloso y ventrículos laterales en todos los participantes ( $n = 32$ ). A su vez, se calcularon las áreas de ambos BPCI de 31 participantes (no fue posible obtener el mapa de colores RGB en un paciente del grupo de Katona). Al igual que la IRM convencional, la IRM cuantitativa evidenció alteraciones estructurales en ambos grupos con DCP. Los principales hallazgos fueron la disminución del volumen del cuerpo calloso, aumento en el volumen de los ventrículos laterales (ver figura 21) y la reducción del área de los BPCI. En la tabla 8 se pueden observar las estimaciones de las áreas y volúmenes de cada participante.



**Figura 21.** Imagen por resonancia magnética volumétrica. **A-C.** Reconstrucción 3D del cuerpo calloso y ventrículos laterales. **A.** Niño sano de 9 años de edad. **B.** Paciente de 11 años de edad del grupo Katona. **C.** Paciente de 10 años de edad del grupo Tratado Tardíamente. Imágenes en proyección radiológica convencional. *A:* Anterior. *P:* Posterior. *D:* Derecha. *I:* Izquierda.

**Tabla 8. Resultados de las imágenes por resonancia magnética cuantitativa**

Grupo		Volumen del cuerpo calloso	Volumen del ventrículo lateral derecho	Volumen del ventrículo lateral izquierdo	Área BPCI derecha	Área BPCI izquierda
Sano	S1	10.1 cm <sup>3</sup>	6.7 cm <sup>3</sup>	6.5 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>
	S2	10.6 cm <sup>3</sup>	4.2 cm <sup>3</sup>	5.4 cm <sup>3</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>
	S3	14.1 cm <sup>3</sup>	9.7 cm <sup>3</sup>	9.5 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>
	S4	14.7 cm <sup>3</sup>	6.7 cm <sup>3</sup>	4.9 cm <sup>3</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>
	S5	11.8 cm <sup>3</sup>	6.6 cm <sup>3</sup>	10.8 cm <sup>3</sup>	1.4 cm <sup>2</sup>	1.5 cm <sup>2</sup>
	S6	14.6 cm <sup>3</sup>	6.5 cm <sup>3</sup>	10.9 cm <sup>3</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>	1.4 cm <sup>2</sup>
	S7	10.3 cm <sup>3</sup>	7.7 cm <sup>3</sup>	3.7 cm <sup>3</sup>	1.5 cm <sup>2</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>
	S8	12.7 cm <sup>3</sup>	9.2 cm <sup>3</sup>	13.2 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>
	S9	12.4 cm <sup>3</sup>	6.7 cm <sup>3</sup>	7.5 cm <sup>3</sup>	1.4 cm <sup>2</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>
	S10	9.8 cm <sup>3</sup>	4.2 cm <sup>3</sup>	4.9 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>
	S11	13.7 cm <sup>3</sup>	7.5 cm <sup>3</sup>	9.5 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>
	<b>Media</b>	<b>12.3 cm<sup>3</sup></b>	<b>6.9 cm<sup>3</sup></b>	<b>7.9 cm<sup>3</sup></b>	<b>1.3 cm<sup>2</sup></b>	<b>1.2 cm<sup>2</sup></b>
<b>SD</b>	<b>1.8 cm<sup>3</sup></b>	<b>1.7 cm<sup>3</sup></b>	<b>3.0 cm<sup>3</sup></b>	<b>0.1 cm<sup>2</sup></b>	<b>0.1 cm<sup>2</sup></b>	
Katona	K12	3.9 cm <sup>3</sup>	22.7 cm <sup>3</sup>	16.6 cm <sup>3</sup>	0.7 cm <sup>2</sup>	0.7 cm <sup>2</sup>
	K13	4.9 cm <sup>3</sup>	85.2 cm <sup>3</sup>	40.9 cm <sup>3</sup>	0.1 cm <sup>2</sup>	1.0 cm <sup>2</sup>
	K14	9.7 cm <sup>3</sup>	6.7 cm <sup>3</sup>	6.3 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>
	K15	8.1 cm <sup>3</sup>	5.9 cm <sup>3</sup>	5.1 cm <sup>3</sup>	0.2 cm <sup>2</sup>	1.0 cm <sup>2</sup>
	K16	4.0 cm <sup>3</sup>	33.1 cm <sup>3</sup>	7.8 cm <sup>3</sup>	0.9 cm <sup>2</sup>	0.9 cm <sup>2</sup>
	K17	8.7 cm <sup>3</sup>	4.9 cm <sup>3</sup>	6.4 cm <sup>3</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>	0.1 cm <sup>2</sup>
	K18	10.6 cm <sup>3</sup>	4.3 cm <sup>3</sup>	4.3 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.0 cm <sup>2</sup>
	K19	12.2 cm <sup>3</sup>	6.4 cm <sup>3</sup>	7.9 cm <sup>3</sup>	1.0 cm <sup>2</sup>	1.0 cm <sup>2</sup>
	K20	3.3 cm <sup>3</sup>	139.9 cm <sup>3</sup>	9.2 cm <sup>3</sup>	0.4 cm <sup>2</sup>	0.9 cm <sup>2</sup>
	K21	0.2 cm <sup>3</sup>	23.3 cm <sup>3</sup>	240.5 cm <sup>3</sup>	N/A	N/A
	K22	9.0 cm <sup>3</sup>	62.9 cm <sup>3</sup>	81.1 cm <sup>3</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>
	K23	3.6 cm <sup>3</sup>	21.0 cm <sup>3</sup>	26.0 cm <sup>3</sup>	0.6 cm <sup>2</sup>	0.8 cm <sup>2</sup>
<b>Media</b>	<b>6.5 cm<sup>3</sup></b>	<b>34.7 cm<sup>3</sup></b>	<b>37.7 cm<sup>3</sup></b>	<b>0.8 cm<sup>2</sup></b>	<b>0.9 cm<sup>2</sup></b>	
<b>SD</b>	<b>3.6 cm<sup>3</sup></b>	<b>41.6 cm<sup>3</sup></b>	<b>67.6 cm<sup>3</sup></b>	<b>0.4 cm<sup>2</sup></b>	<b>0.2 cm<sup>2</sup></b>	
Tratado Tardíamente	T24	6.7 cm <sup>3</sup>	14.9 cm <sup>3</sup>	18.5 cm <sup>3</sup>	0.8 cm <sup>2</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>
	T25	5.7 cm <sup>3</sup>	11.9 cm <sup>3</sup>	13.1 cm <sup>3</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>	1.3 cm <sup>2</sup>
	T26	5.6 cm <sup>3</sup>	26.7 cm <sup>3</sup>	26.8 cm <sup>3</sup>	0.9 cm <sup>2</sup>	1.0 cm <sup>2</sup>
	T27	11.1 cm <sup>3</sup>	35.5 cm <sup>3</sup>	56.0 cm <sup>3</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>
	T28	8.0 cm <sup>3</sup>	27.6 cm <sup>3</sup>	31.5 cm <sup>3</sup>	0.8 cm <sup>2</sup>	1.2 cm <sup>2</sup>
	T29	5.4 cm <sup>3</sup>	37.1 cm <sup>3</sup>	60.2 cm <sup>3</sup>	0.8 cm <sup>2</sup>	0.3 cm <sup>2</sup>
	T30	7.7 cm <sup>3</sup>	22.3 cm <sup>3</sup>	30.4 cm <sup>3</sup>	1.0 cm <sup>2</sup>	1.1 cm <sup>2</sup>
	T31	5.2 cm <sup>3</sup>	7.5 cm <sup>3</sup>	10.6 cm <sup>3</sup>	0.9 cm <sup>2</sup>	0.9 cm <sup>2</sup>
	T32	5.2 cm <sup>3</sup>	20.1 cm <sup>3</sup>	19.0 cm <sup>3</sup>	0.5 cm <sup>2</sup>	0.6 cm <sup>2</sup>
	<b>Media</b>	<b>6.7 cm<sup>3</sup></b>	<b>22.6 cm<sup>3</sup></b>	<b>29.6 cm<sup>3</sup></b>	<b>0.9 cm<sup>2</sup></b>	<b>0.9 cm<sup>2</sup></b>
<b>SD</b>	<b>1.9 cm<sup>3</sup></b>	<b>10.1 cm<sup>3</sup></b>	<b>17.7 cm<sup>3</sup></b>	<b>0.1 cm<sup>2</sup></b>	<b>0.3 cm<sup>2</sup></b>	

BPCI: Brazo Posterior de la Cápsula Interna. N/A: No Aplica.

### 3. Potenciales Evocados Motores por Estimulación Magnética Transcraneal

Se adquirieron los PEMs de 30 participantes debido a que se fracasó en la obtención de los PEMs de 2 pacientes del grupo Tratado Tardíamente (no hubo respuesta después de 20 – 30 estímulos). La velocidad de conducción total y la velocidad de conducción del tracto corticoespinal fueron mayores en los pacientes tratados de manera temprana con la terapia Katona en comparación con los niños y adolescentes que fueron tratados tardíamente. Además, los parámetros de los PEMs del grupo Katona muestran valores similares a los parámetros de los PEMs del grupo Sano. En este sentido, la media de la velocidad de conducción total desde el hemisferio derecho al músculo tibial anterior izquierdo del grupo Katona fue de 59 m/s vs 52.8 m/s del grupo Tratado Tardíamente (63.9 m/s para el grupo Sano). La media de la velocidad de conducción total desde el hemisferio izquierdo al músculo tibial anterior derecho del grupo Katona fue de 57.9 m/s vs 49.7 m/s del grupo Tratado Tardíamente (64 m/s para el grupo Sano). La velocidad del tracto corticoespinal mostró una tendencia similar (grupo Sano > grupo Katona > grupo Tratado Tardíamente) con una velocidad para el tracto corticoespinal derecho de 52.2 / 46.7 / 39.9 m/s y una velocidad para el tracto corticoespinal izquierdo de 51.8 / 45.4 / 34.9 m/s. El UM fue mayor en los niños y adolescentes que fueron tratados tardíamente en comparación con el grupo Katona y grupo Sano (grupo Tratado Tardíamente > grupo Katona > grupo Sano). La media del UM de la corteza M1 derecha fue de 76 / 74 / 56 % de la potencia máxima del estimulador. La media del UM de la corteza M1 izquierda fue de 75 / 74 / 59 % de la potencia máxima del estimulador. En la tabla 9 se pueden encontrar los resultados de los potenciales evocados motores obtenidos para cada participante.

**Tabla 9. Resultados de los potenciales evocados motores**

Grupo		Umbral motor M1 izquierda (%)	Velocidad de conducción Tracto corticoespinal izquierdo	Velocidad de conducción L5 a tibial anterior derecho	Velocidad de conducción total Hemisferio izquierdo al Tibial anterior derecho	Umbral motor M1 derecha (%)	Velocidad de conducción Tracto corticoespinal derecho	Velocidad de conducción L5 a tibial anterior izquierdo	Velocidad de conducción total Hemisferio derecho al Tibial anterior izquierdo
Sano	S1	60	57.06	85.99	69.19	59	48.35	103.16	66.85
	S2	75	50.04	90.52	65.55	65	47.70	93.98	64.50
	S3	54	39.57	79.06	52.01	45	35.21	79.06	47.95
	S4	55	53.54	89.07	67.71	55	48.99	95.91	65.90
	S5	72	58.71	82.29	68.89	63	59.56	80.98	68.97
	S6	52	50.75	82.97	63.93	55	56.81	80.63	67.38
	S7	85	48.34	100.92	66.28	88	50.96	96.92	67.63
	S8	49	57.73	66.87	62.25	42	52.77	65.56	58.88
	S9	55	50.65	74.88	60.71	57	59.05	62.38	60.71
	S10	39	58.50	80.21	68.64	45	55.64	87.55	69.44
	S11	60	45.52	82.29	58.88	50	59.15	71.58	64.87
	<b>Media</b>	<b>59.64</b>	<b>51.86</b>	<b>83.19</b>	<b>64.00</b>	<b>56.73</b>	<b>52.20</b>	<b>83.43</b>	<b>63.92</b>
<b>SD</b>	<b>13.06</b>	<b>6.04</b>	<b>8.80</b>	<b>5.27</b>	<b>12.78</b>	<b>7.20</b>	<b>13.38</b>	<b>6.22</b>	
Katona	K12	95	31.52	92.74	46.86	95	29.68	85.59	43.90
	K13	50	55.21	98.57	72.51	60	49.05	77.21	61.15
	K14	74	45.88	84.60	60.73	75	52.07	84.60	65.53
	K15	82	39.64	81.51	53.02	90	34.83	82.23	48.59
	K16	85	56.82	67.39	61.86	74	47.23	79.26	59.77
	K17	70	35.02	88.10	51.13	68	50.14	79.06	62.00
	K18	67	61.05	79.18	69.60	62	55.65	86.70	68.90
	K19	73	54.61	82.68	65.67	63	63.24	84.22	72.16
	K20	46	58.92	74.88	66.00	59	57.69	78.51	66.58
	K21	65	39.50	81.11	54.17	60	52.63	81.11	64.61
	K22	90	39.87	68.22	50.84	90	41.83	71.00	53.16
	K23	100	27.30	78.83	43.09	100	26.35	83.06	42.68
<b>Media</b>	<b>74.75</b>	<b>45.45</b>	<b>81.48</b>	<b>57.96</b>	<b>74.67</b>	<b>46.70</b>	<b>81.05</b>	<b>59.09</b>	
<b>SD</b>	<b>16.67</b>	<b>11.54</b>	<b>9.07</b>	<b>9.41</b>	<b>15.20</b>	<b>11.38</b>	<b>4.37</b>	<b>9.79</b>	
Tratado Tardíamente	T24	SR	SR	87.54	SR	SR	SR	89.26	SR
	T25	53	55.18	75.34	64.55	50	53.28	68.38	60.53
	T26	65	22.43	74.40	40.90	80	19.59	75.38	37.56
	T27	46	45.39	73.75	56.82	52	40.08	68.34	51.14
	T28	100	24.36	81.05	42.96	100	21.76	81.05	39.77
	T29	100	33.16	74.91	46.88	100	46.08	75.45	57.92
	T30	65	32.23	87.15	49.11	55	40.98	82.45	56.48
	T31	100	32.19	80.45	47.13	95	57.77	77.20	66.63
	T32	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR
	<b>Media</b>	<b>75.57</b>	<b>34.99</b>	<b>79.32</b>	<b>49.76</b>	<b>76.00</b>	<b>39.93</b>	<b>77.19</b>	<b>52.86</b>
<b>SD</b>	<b>23.80</b>	<b>11.59</b>	<b>5.65</b>	<b>8.25</b>	<b>23.17</b>	<b>14.60</b>	<b>7.07</b>	<b>10.76</b>	

SR: Sin Respuesta (ausencia de respuesta después de 20 – 30 estímulos al 100% de la potencia máxima del estimulador).

#### 4. Análisis de *k*-medias

Se empleó el algoritmo *k*-medias para la agrupación de los datos provenientes de tres bases de datos diferentes: i) IRM cuantitativa (topografía de la lesión, volumen del cuerpo calloso, volúmenes de los ventrículos laterales y áreas de los BPCI), ii) PEMs (velocidades de conducción y UM) y, iii) evaluación neuropediátrica / pruebas de desempeño motor (rango de movimiento, fuerza muscular, tono muscular, reflejos osteotendinosos profundos y habilidad manual). Con finalidad de obtener categorías de acuerdo con los atributos de los participantes, los 32 niños y adolescentes reclutados en este estudio fueron clasificados en tres clases, definidas como: participantes sanos (C1), pacientes que recibieron terapia Katona (C2) y pacientes que no recibieron terapia Katona (C3).

De acuerdo con los criterios y datos mencionados, el análisis de *k*-medias clasificó al grupo Katona y al grupo Tratado Tardíamente en la misma categoría de IRM (IRM anormal / pacientes); lo cual es lo esperado para la población de pacientes con DCP de moderado a severo. Sin embargo, al agrupar a los participantes conforme a los atributos de los PEMs y evaluación neuropediátrica / pruebas de desempeño motor, el 67% de los pacientes del grupo Katona fue asignado a la misma categoría que los participantes sanos (PEMs / evaluación neuropediátrica / pruebas de desempeño motor normales o de sujetos sanos). La tabla 10 muestra la matriz de confusión para los resultados de agrupación basado en el algoritmo *k*-medias.

**Tabla 10. Matriz de confusión para los resultados de agrupación por *k*-medias**

**a) Imagen por resonancia magnética cuantitativa**

		Sano		Paciente			
		C1	C2	C3			
Sano	C1	11	0	0	11		Target Class
	C2	0	5	7			
Paciente	C3	0	3	6	9		
		11	8	13	Output Class		

**b) Potenciales evocados motores**

		Sano		Paciente			
		C1	C2	C3			
Sano	C1	10	1	0	11		Target Class
	C2	8	4	0			
Paciente	C3	2	5	2	9		
		20	10	2	Output Class		

**c) Evaluación Neuropediátrica**

		Sano		Paciente			
		C1	C2	C3			
Sano	C1	11	0	0	11		Target Class
	C2	8	3	1			
Paciente	C3	0	4	5	9		
		19	7	6	Output Class		

**Tabla 10.** Matriz de confusión para agrupar los resultados con base en tres clases (C1 para el grupo Sano, C2 para el grupo Katona y C3 para el grupo Tratado Tardíamente y sin terapia Katona) de tres bases de datos: imágenes por resonancia magnética cuantitativa (a), potenciales evocados motores (b) y evaluación neuropediátrica / pruebas de desempeño motor (c). El color verde está en relación con los participantes sanos, el amarillo con los pacientes (con y sin terapia Katona) y el rojo para los que fueron clasificados de manera errónea.

## XI. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio multimodal que proporciona evidencia de los efectos terapéuticos a largo plazo de la terapia Katona y la rehabilitación temprana en neonatos y lactantes con DCP de moderado a severo. Los grupos con DCP (grupo Katona y grupo Tratado Tardíamente) fueron pareados por severidad (moderado a severo) y topografía de la lesión (territorio del tracto corticoespinal), además de presentar características demográficas similares. En este sentido, cabe mencionar que no se encontraron diferencias significativas entre el grupo Katona y el grupo Tratado Tardíamente al comparar la edad gestacional, el peso al nacimiento y la puntuación Apgar a los 5 minutos. Interesantemente, el análisis de *k*-medias clasificó a estos grupos en la misma categoría de IRM, lo que indica estadísticamente, y no sólo por la evaluación clínica de la IRM, que los pacientes del grupo Katona y el grupo Tratado Tardíamente tienen atributos imagenológicos similares. Sin embargo, el 67% del grupo Katona fue “mal clasificado” como grupo Sano para la categoría de PEMs y desempeño motor; ambas categorías con parámetros similares entre los grupos (grupo Sano y grupo Katona). Lo anterior muestra el impacto de la terapia Katona en los lactantes con DCP de moderado a severo. Asimismo, el grupo Tratado Tardíamente fue clasificado en la categoría de PEMs y evaluación neuropediátrica de la población anormal / paciente. No es la primera vez que la intervención temprana parece mejorar el pronóstico del desempeño motor (Blauw-Hospers & Hadders-Algra, 2005; Garófalo-Gómez et al., 2019; Harmony, 2017; Harmony et al., 2016; Katona, 1988; Spittle et al., 2015), sin embargo, es la primera vez que se reportan resultados tan favorables a largo plazo asociados al tratamiento temprano con terapia Katona.

La disminución en la severidad de la discapacidad motora de los niños y adolescentes tratados con la terapia Katona podría atribuirse a los cambios plásticos de la corteza motora y/o el tracto corticoespinal sin daño o menos afectado, con posibles modificaciones compensatorias en su desarrollo / ontogenia (Staudt, 2010). Los primeros 12 – 18 meses de vida son críticos para el desarrollo del sistema motor, siendo determinante la degeneración o el establecimiento de las fibras

ipsilaterales de conducción rápida de los tractos corticoespinales (Eyre, 2007). La hipótesis que podría explicar el mejor desempeño motor de los niños y adolescentes tratados con el método Katona sería que la intensa repetición de las maniobras Katona en etapas muy tempranas de la vida produce una reorganización del sistema motor en el cerebro del neonato o lactante menor. Otro factor importante a considerar, tal como lo menciona McCoy y colaboradores, es que las terapias centradas en la familia, como lo es la terapia Katona, mejoran el desempeño motor de niños con parálisis cerebral (McCoy et al., 2020).

Este trabajo tiene algunas limitantes, quizá la más relevante es la ausencia de un grupo “Sin Tratamiento” con estudios pre / post intervención, que por consideraciones éticas fue descartado durante el diseño del estudio (World Medical Association, 2014). Otras limitantes son el tamaño de la muestra, la variabilidad en los tratamientos y/o la cantidad de terapia aplicada al grupo con diagnóstico tardío de DCP. Sin embargo, los resultados alcanzados en este estudio, tanto subjetivos como objetivos, sientan las bases para un futuro estudio con una muestra significativamente mayor que evalúe los beneficios a largo plazo de la terapia Katona en niños y adolescentes con DCP.

## **XII. CONCLUSIONES**

A través de evaluaciones multidisciplinarias, como la metodología Katona y la IRM, es posible la detección temprana de lactantes menores de 2 meses de edad corregida que tienen altas probabilidades de desarrollar una discapacidad motora o parálisis cerebral, incluso en países en desarrollo como México. Por lo tanto, prevenir discapacidades motoras graves mediante el tratamiento oportuno de estos bebés con el método Katona, resulta viable.

La terapia Katona y la rehabilitación temprana tienen un importante efecto terapéutico a largo plazo en el DCP de moderado a severo al disminuir la severidad de la discapacidad motora en la infancia y adolescencia.

### XIII. REFERENCIAS

- Abbruzzese, G., & Trompetto, C. (2002). Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 19(4), 307–321. <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00005>
- American College of Obstetricians and Gynecologists, (ACOG). (2013). ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 122(5), 1139–1140. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437385.88715.4a>
- American College of Obstetricians and Gynecologists, (ACOG). (2014). Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstetrics and Gynecology*, 123(4), 896–901. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2>
- Ancel, P.-Y., Livinec, F., Larroque, B., Marret, S., Arnaud, C., Pierrat, V., Dehan, M., N'Guyen, S., Escande, B., Burguet, A., Thiriez, G., Picaud, J.-C., André, M., Bréart, G., & Kaminski, M. (2006). Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*, 117(3), 828–835. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0091>
- Andiman, S. E., Haynes, R. L., Trachtenberg, F. L., Billiards, S. S., Folkerth, R. D., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2010). The cerebral cortex overlying periventricular leukomalacia: analysis of pyramidal neurons. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 20(4), 803–814. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00380.x>
- Auerbach, A., Eventov-Friedman, S., Arad, I., Peleg, O., Bdolah-Abram, T., Bar-Oz, B., & Zangen, D. H. (2013). Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 163(2), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.051>
- Back, S. A. (2014). Cerebral white and gray matter injury in newborns: new insights into pathophysiology and management. *Clinics in Perinatology*, 41(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.11.001>
- Back, S. A. (2015). Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatric Neurology*, 53(3), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.006>
- Baker, L. L., Stevenson, D. K., & Enzmann, D. R. (1988). End-stage periventricular leukomalacia: MR evaluation. *Radiology*, 168(3), 809–815. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.3.3406411>
- Ballabh, P. (2014). Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clinics in Perinatology*, 41(1), 47–67. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.09.007>
- Banker, B. Q., & Larroche, J. C. (1962). Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Archives of Neurology*, 7, 386–410. <https://doi.org/10.1001/archneur.1962.04210050022004>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. In *Lancet (London, England)* (Vol. 1, Issue 8437, pp. 1106–1107).

[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)

- Benders, M. J. N. L., Kersbergen, K. J., & de Vries, L. S. (2014). Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clinics in Perinatology*, 41(1), 69–82. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.09.005>
- Benecke, R., Meyer, B. U., & Freund, H. J. (1991). Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Experimental Brain Research*, 83(2), 419–426. <https://doi.org/10.1007/BF00231167>
- Blauw-Hospers, C. H., & Hadders-Algra, M. (2005). A systematic review of the effects of early intervention on motor development. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(6), 421–432. <https://doi.org/10.1017/s0012162205000824>
- Bleyenheuft, Y., Dricot, L., Gilis, N., Kuo, H.-C., Grandin, C., Bleyenheuft, C., Gordon, A. M., & Friel, K. M. (2015). Capturing neuroplastic changes after bimanual intensive rehabilitation in children with unilateral spastic cerebral palsy: A combined DTI, TMS and fMRI pilot study. *Research in Developmental Disabilities*, 43–44, 136–149. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.06.014>
- Brouwer, A. J., Groenendaal, F., Benders, M. J. N. L., & de Vries, L. S. (2014). Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new? *Neonatology*, 106(4), 296–303. <https://doi.org/10.1159/000365127>
- Cao, Y., Vikingstad, E. M., Huttenlocher, P. R., Towle, V. L., & Levin, D. N. (1994). Functional magnetic resonance studies of the reorganization of the human hand sensorimotor area after unilateral brain injury in the perinatal period. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(20), 9612–9616. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.20.9612>
- Carr, L. J., Harrison, L. M., Evans, A. L., & Stephens, J. A. (1993). Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 116 ( Pt 5), 1223–1247. <https://doi.org/10.1093/brain/116.5.1223>
- Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). (2004). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53(3), 57–59.
- Chao, C. P., Zaleski, C. G., & Patton, A. C. (2006). Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 26 Suppl 1, S159-72. <https://doi.org/10.1148/rg.26si065504>
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., Laopaiboon, M., Lewis, C., Rattanakanokchai, S., Teng, D. N., Thinkhamrop, J., Watananirun, K., Zhang, J., Zhou, W., & Gülmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), e37–e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Chen, R. (2000). Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve. Supplement*, 9, S26-32. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(2000\)999:9<::aid-mus6>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-4598(2000)999:9<::aid-mus6>3.0.co;2-i)

- Chen, R., Cohen, L. G., & Hallett, M. (2002). Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*, *111*(4), 761–773. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00025-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00025-8)
- Chen, R., Cros, D., Curra, A., Di Lazzaro, V., Lefaucheur, J.-P., Magistris, M. R., Mills, K., Rösler, K. M., Triggs, W. J., Ugawa, Y., & Ziemann, U. (2008). The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *119*(3), 504–532. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.10.014>
- Chen, R., Tam, A., Bütetisch, C., Corwell, B., Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Cohen, L. G. (1998). Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *80*(6), 2870–2881. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.2870>
- Childs, A. M., Ramenghi, L. A., Cornette, L., Tanner, S. F., Arthur, R. J., Martinez, D., & Levene, M. I. (2001). Cerebral maturation in premature infants: quantitative assessment using MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *22*(8), 1577–1582.
- Corbin, J. G., Gaiano, N., Juliano, S. L., Poluch, S., Stancik, E., & Haydar, T. F. (2008). Regulation of neural progenitor cell development in the nervous system. *Journal of Neurochemistry*, *106*(6), 2272–2287. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05522.x>
- Cortes, M., Black-Schaffer, R. M., & Edwards, D. J. (2012). Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians. *Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society*, *15*(4), 316–325. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00459.x>
- de Vries, L. S., Benders, M. J. N. L., & Groenendaal, F. (2015). Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant. *Neuropediatrics*, *46*(4), 234–241. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554102>
- Del Bigio, M. R. (2011). Cell proliferation in human ganglionic eminence and suppression after prematurity-associated haemorrhage. *Brain : A Journal of Neurology*, *134*(Pt 5), 1344–1361. <https://doi.org/10.1093/brain/awr052>
- Dicker, D., Nguyen, G., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdel-Rahman, O., Abdi, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abdurahman, A. A., Abebe, H. T., Abebe, M., Abebe, Z., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, *392*, 1684–1735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31891-9)
- Dinov, I., Lozev, K., Petrosyan, P., Liu, Z., Eggert, P., Pierce, J., Zamanyan, A., Chakrapani, S., Van Horn, J., Parker, D. S., Magsipoc, R., Leung, K., Gutman, B., Woods, R., & Toga, A. (2010). Neuroimaging study designs, computational analyses and data provenance using the LONI pipeline. *PLoS One*, *5*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013070>
- Duron, B., & Khater-Boidin, J. (1988). [Activation of motor pathways in neonates at term by percutaneous stimulation of the motor cortex and spinal cord]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, *306*(16), 495–500.
- Eyre, J. A. (2007). Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury.

*Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(8), 1136–1149.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.05.011>

- Eyre, J. A., Miller, S., Clowry, G. J., Conway, E. A., & Watts, C. (2000). Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 ( Pt 1, 51–64. <https://doi.org/10.1093/brain/123.1.51>
- Eyre, J. A., Smith, M., Dabydeen, L., Clowry, G. J., Petacchi, E., Battini, R., Guzzetta, A., & Cioni, G. (2007). Is hemiplegic cerebral palsy equivalent to amblyopia of the corticospinal system? *Annals of Neurology*, 62(5), 493–503. <https://doi.org/10.1002/ana.21108>
- Eyre, J. A., Taylor, J. P., Villagra, F., Smith, M., & Miller, S. (2001). Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*, 57(9), 1543–1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1543>
- Garófalo-Gómez, N., Barrera-Reséndiz, J., Juárez-Colín, M. E., Pedraza Aguilar, M. del C., Martínez-Chávez, J., Hinojosa-Rodríguez, M., Fernández, T., & Harmony, T. (2019). Outcome at age five years or older for children with perinatal brain injury treated with neurorehabilitation or neurodevelopmental therapy. *EC Paediatrics*, 10(8), 1090–1098. <https://doi.org/https://www.econicon.com/ecpe/pdf/ECPE-08-00558.pdf>
- Garvey, M. A., & Mall, V. (2008). Transcranial magnetic stimulation in children. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(5), 973–984. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.048>
- Garvey, M. A., Ziemann, U., Bartko, J. J., Denckla, M. B., Barker, C. A., & Wassermann, E. M. (2003). Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(9), 1662–1670. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00130-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00130-5)
- Göpel, W., Härtel, C., Ahrens, P., König, I., Kattner, E., Kuhls, E., Küster, H., Möller, J., Müller, D., Roth, B., Segerer, H., Wieg, C., & Herting, E. (2006). Interleukin-6-174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes and Immunity*, 7(1), 65–68. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364264>
- Gould, S. J., Howard, S., Hope, P. L., & Reynolds, E. O. (1987). Periventricular intraparenchymal cerebral haemorrhage in preterm infants: the role of venous infarction. *The Journal of Pathology*, 151(3), 197–202. <https://doi.org/10.1002/path.1711510307>
- Grant, E. G., Kerner, M., Schellinger, D., Borts, F. T., McCullough, D. C., Smith, Y., Sivasubramanian, K. N., & Davitt, M. K. (1982). Evolution of pencephalic cysts from intraparenchymal hemorrhage in neonates: sonographic evidence. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 138(3), 467–470. <https://doi.org/10.2214/ajr.138.3.467>
- Hagberg, H., David Edwards, A., & Groenendaal, F. (2016). Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiology of Disease*, 92(Pt A), 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.09.011>
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147–150. <https://doi.org/10.1038/35018000>

- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hambleton, G., & Wigglesworth, J. S. (1976). Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood*, 51(9), 651–659. <https://doi.org/10.1136/adc.51.9.651>
- Hamrick, S. E. G., Miller, S. P., Leonard, C., Glidden, D. V., Goldstein, R., Ramaswamy, V., Piecuch, R., & Ferriero, D. M. (2004). Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *The Journal of Pediatrics*, 145(5), 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.05.042>
- Harmony, T. (2017). Outcome of Infants at Risk of Brain Damage after Katona Neurohabilitation Therapy. *International Journal of Neurorehabilitation*, 04(04), 3–7. <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000277>
- Harmony, T., Barrera-Reséndiz, J., Juárez-Colín, M. E., Carrillo-Prado, C., Pedraza-Aguilar, M. del C., Asprón Ramírez, A., Hinojosa-Rodríguez, M., Fernández, T., & Ricardo-Garcell, J. (2016). Longitudinal study of children with perinatal brain damage in whom early neurohabilitation was applied: Preliminary report. *Neuroscience Letters*, 611, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.013>
- Harrison, L. M., Ironton, R., & Stephens, J. A. (1991). Cross-correlation analysis of multi-unit EMG recordings in man. *Journal of Neuroscience Methods*, 40(2–3), 171–179. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(91\)90066-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(91)90066-9)
- Harteman, J. C., Groenendaal, F., van Haastert, I. C., Liem, K. D., Stroink, H., Bierings, M. B., Huisman, A., & de Vries, L. S. (2012). Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(2), 140–147. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04135.x>
- Haynes, R. L., Folkerth, R. D., Keefe, R. J., Sung, I., Swzeda, L. I., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2003). Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62(5), 441–450. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.5.441>
- Haynes, R. L., Sleeper, L. A., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2013). Neuropathologic studies of the encephalopathy of prematurity in the late preterm infant. *Clinics in Perinatology*, 40(4), 707–722. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.003>
- Himmelman, K., Horber, V., De La Cruz, J., Horridge, K., Mejaski-Bosnjak, V., Hollody, K., & Krägeloh-Mann, I. (2017). MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(1), 57–64. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13166>
- Hinojosa-Rodríguez, M., De Leo-Jiménez, J. O., Juárez-Colín, M. E., Gonzalez-Moreira, E., Flores-Bautista, C. S., & Harmony, T. (2020). Long-term therapeutic effects of Katona therapy in moderate-to-severe perinatal brain damage. *Neuroscience Letters*, 738, 135345. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135345>
- Hinojosa-Rodríguez, M., Harmony, T., Carrillo-Prado, C., Van Horn, J. D., Irimia, A., Torgerson, C., & Jacokes, Z. (2017). Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis.

- NeuroImage. Clinical*, 16, 355–368. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.015>
- Hong, H. S., & Lee, J. Y. (2018). Intracranial hemorrhage in term neonates. *Child's Nervous System : ChNS : Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 34(6), 1135–1143. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3788-8>
- Hüppi, P. S., & Dubois, J. (2006). Diffusion tensor imaging of brain development. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 11(6), 489–497. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.07.006>
- Hyam, J. A., Owen, S. L. F., Kringelbach, M. L., Jenkinson, N., Stein, J. F., Green, A. L., & Aziz, T. Z. (2012). Contrasting connectivity of the ventralis intermedius and ventralis oralis posterior nuclei of the motor thalamus demonstrated by probabilistic tractography. *Neurosurgery*, 70(1), 162–169; discussion 169. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182262c9a>
- Inder, T. E., Hüppi, P. S., Warfield, S., Kikinis, R., Zientara, G. P., Barnes, P. D., Jolesz, F., & Volpe, J. J. (1999). Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Annals of Neurology*, 46(5), 755–760. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199911\)46:5<755::aid-ana11>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199911)46:5<755::aid-ana11>3.0.co;2-0)
- Inder, T. E., Wells, S. J., Mogridge, N. B., Spencer, C., & Volpe, J. J. (2003). Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *The Journal of Pediatrics*, 143(2), 171–179. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00357-3](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00357-3)
- Katona, F. (1988). Developmental clinical neurology and neurohabilitation in the secondary prevention of pre- and perinatal injuries of the brain. In P. M. Vietze & H. G. Vaughan (Eds.), *Early Identification of Infants With Developmental Disabilities* (pp. 121–144). Grune and Stratton Inc., Philadelphia.
- Katona, F. (1989). Clinical neurodevelopmental diagnosis and treatment. In P. R. Zelazo & R. G. Barr (Eds.), *Challenges to Developmental Paradigms: Implications for Theory, Assessment and Treatment* (pp. 167–186). Lawrence Erlbaum Associates Inc., New Jersey.
- Kenet, G., Kuperman, A. A., Strauss, T., & Brenner, B. (2011). Neonatal IVH--mechanisms and management. *Thrombosis Research*, 127 Suppl, S120-2. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(11\)70032-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(11)70032-9)
- Kersbergen, K. J., Benders, M. J. N. L., Groenendaal, F., Koopman-Esseboom, C., Nievelstein, R. A. J., van Haastert, I. C., & de Vries, L. S. (2014). Different patterns of punctate white matter lesions in serially scanned preterm infants. *PLoS One*, 9(10), e108904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108904>
- Kidokoro, H., Neil, J. J., & Inder, T. E. (2013). New MR imaging assessment tool to define brain abnormalities in very preterm infants at term. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 34(11), 2208–2214. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3521>
- Kinney, H. C. (2009). The encephalopathy of prematurity: one pediatric neuropathologist's perspective. *Seminars in Pediatric Neurology*, 16(4), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2009.09.003>
- Kinney, H. C., Haynes, R. L., Xu, G., Andiman, S. E., Folkerth, R. D., Sleeper, L. A., & Volpe, J. J. (2012).

- Neuron deficit in the white matter and subplate in periventricular leukomalacia. *Annals of Neurology*, 71(3), 397–406. <https://doi.org/10.1002/ana.22612>
- Kinney, H. C., & Volpe, J. J. (2012). Modeling the encephalopathy of prematurity in animals: the important role of translational research. *Neurology Research International*, 2012, 295389. <https://doi.org/10.1155/2012/295389>
- Kirsch, V., Keeser, D., Hergenroeder, T., Erat, O., Ertl-Wagner, B., Brandt, T., & Dieterich, M. (2016). Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Structure & Function*, 221(3), 1291–1308. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0971-x>
- Kirton, A. (2013). Modeling developmental plasticity after perinatal stroke: defining central therapeutic targets in cerebral palsy. *Pediatric Neurology*, 48(2), 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.001>
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet. Neurology*, 2(3), 145–156. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00321-1)
- Koh, T. H., & Eyre, J. A. (1988). Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. *Archives of Disease in Childhood*, 63(11), 1347–1352. <https://doi.org/10.1136/adc.63.11.1347>
- Krägeloh-Mann, I., & Horber, V. (2007). The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49(2), 144–151. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00144.x>
- Kuban, K., & Gilles, F. H. (1985). Human telencephalic angiogenesis. *Annals of Neurology*, 17(6), 539–548. <https://doi.org/10.1002/ana.410170603>
- Kuban, K., Sanocka, U., Leviton, A., Allred, E. N., Pagano, M., Dammann, O., Share, J., Rosenfeld, D., Abiri, M., DiSalvo, D., Doubilet, P., Kairam, R., Kazam, E., Kirpekar, M., & Schonfeld, S. (1999). White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *The Journal of Pediatrics*, 134(5), 539–546. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70237-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70237-4)
- Kuperman, A. A., Brenner, B., & Kenet, G. (2013). Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation--ambivalent perspectives? *Thrombosis Research*, 131 Suppl, S35-8. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(13\)70018-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(13)70018-5)
- Kurinczuk, J. J., White-Koning, M., & Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86(6), 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010>
- Kwon, S. H., Vasung, L., Ment, L. R., & Huppi, P. S. (2014). The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clinics in Perinatology*, 41(1), 257–283. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.003>
- Lai, M.-C., & Yang, S.-N. (2011). Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2011/609813>

- Larroque, B., Marret, S., Ancel, P.-Y., Arnaud, C., Marpeau, L., Supernant, K., Pierrat, V., Rozé, J.-C., Matis, J., Cambonie, G., Burguet, A., Andre, M., Kaminski, M., & Bréart, G. (2003). White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EIPAGE study. *The Journal of Pediatrics*, *143*(4), 477–483. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00417-7](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00417-7)
- Lawn, J. E., Cousens, S., & Zupan, J. (2005). 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet*, *365*(9462), 891–900. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)71048-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)71048-5)
- Lee, A. C. C., Kozuki, N., Blencowe, H., Vos, T., Bahalim, A., Darmstadt, G. L., Niermeyer, S., Ellis, M., Robertson, N. J., Cousens, S., & Lawn, J. E. (2013). Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric Research*, *74* Suppl 1(Suppl 1), 50–72. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.206>
- Lee, J., Croen, L. A., Backstrand, K. H., Yoshida, C. K., Henning, L. H., Lindan, C., Ferriero, D. M., Fullerton, H. J., Barkovich, A. J., & Wu, Y. W. (2005). Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA*, *293*(6), 723–729. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.723>
- Lequin, M. H., Dudink, J., Tong, K. A., & Obenaus, A. (2009). Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, *14*(5), 299–310. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.07.005>
- Lewine, J. D., Astur, R. S., Davis, L. E., Knight, J. E., Maclin, E. L., & Orrison, W. W. J. (1994). Cortical organization in adulthood is modified by neonatal infarct: a case study. *Radiology*, *190*(1), 93–96. <https://doi.org/10.1148/radiology.190.1.8259435>
- Limperopoulos, C., Soul, J. S., Haidar, H., Huppi, P. S., Bassan, H., Warfield, S. K., Robertson, R. L., Moore, M., Akins, P., Volpe, J. J., & du Plessis, A. J. (2005). Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants. *Pediatrics*, *116*(4), 844–850. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2282>
- Lipkin, P. H. (2005). Towards creation of a unified view of the neurodevelopment of the infant. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *11*(1), 103–106. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20057>
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., Lawn, J. E., Cousens, S., Mathers, C., & Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, *388*(10063), 3027–3035. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31593-8)
- Lu, M., & Ueno, S. (2017). Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. *PloS One*, *12*(6), e0178422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178422>
- Lupton, B. A., Hill, A., Whitfield, M. F., Carter, C. J., Wadsworth, L. D., & Roland, E. H. (1988). Reduced platelet count as a risk factor for intraventricular hemorrhage. *American Journal of Diseases of Children* (1960), *142*(11), 1222–1224. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150110100029>
- MacQueen, J. (1967). Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In

- L. M. Lecam & J. Neyman (Eds.), *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 1: Statistics* (pp. 281–297). University of California Press.
- Marín-Padilla, M. (1997). Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. II: white matter lesions of the neocortex. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *56*(3), 219–235. <https://doi.org/10.1097/00005072-199703000-00001>
- Martin, J. H. (2005). The corticospinal system: from development to motor control. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *11*(2), 161–173. <https://doi.org/10.1177/1073858404270843>
- Mayston, M. J., Harrison, L. M., Quinton, R., Stephens, J. A., Krams, M., & Bouloux, P. M. (1997). Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrome. I. A neurophysiological study. *Brain: A Journal of Neurology*, *120* ( Pt 7), 1199–1216. <https://doi.org/10.1093/brain/120.7.1199>
- McCoy, S. W., Palisano, R., Avery, L., Jeffries, L., Laforme Fiss, A., Chiarello, L., & Hanna, S. (2020). Physical, occupational, and speech therapy for children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *62*(1), 140–146. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14325>
- Ment, L. R., Adén, U., Lin, A., Kwon, S. H., Choi, M., Hallman, M., Lifton, R. P., Zhang, H., & Bauer, C. R. (2014). Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. *Pediatric Research*, *75*(1–2), 241–250. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.195>
- Ment, L. R., Kesler, S., Vohr, B., Katz, K. H., Baumgartner, H., Schneider, K. C., Delancy, S., Silbereis, J., Duncan, C. C., Constable, R. T., Makuch, R. W., & Reiss, A. L. (2009). Longitudinal brain volume changes in preterm and term control subjects during late childhood and adolescence. *Pediatrics*, *123*(2), 503–511. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0025>
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, *285*(5762), 227. <https://doi.org/10.1038/285227a0>
- Meyer, B. U., Röricht, S., Gräfin von Einsiedel, H., Kruggel, F., & Weindl, A. (1995). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain: A Journal of Neurology*, *118* ( Pt 2), 429–440. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.429>
- Miller, S. P., Cozzio, C. C., Goldstein, R. B., Ferriero, D. M., Partridge, J. C., Vigneron, D. B., & Barkovich, A. J. (2003). Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *24*(8), 1661–1669.
- Mills, K. (1999). *Magnetic Stimulation of the Human Nervous System*. OUP Oxford. <https://books.google.com.mx/books?id=hKtrAAAAMAAJ>
- Mills, K., & Murray, N. M. (1986). Electrical stimulation over the human vertebral column: which neural elements are excited? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *63*(6), 582–589. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90145-8)
- Mills, K., & Nithi, K. A. (1997). Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle & Nerve*, *20*(5), 570–576. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199705\)20:5<570::aid-mus5>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199705)20:5<570::aid-mus5>3.0.co;2-6)

- Miniussi, C., Paulus, W., & Rossini, P. M. (2012). *Transcranial Brain Stimulation*. CRC Press. <https://books.google.com.mx/books?id=IgtSBQAAQBAJ>
- Moe, M. C., Varghese, M., Danilov, A. I., Westerlund, U., Ramm-Pettersen, J., Brundin, L., Svensson, M., Berg-Johnsen, J., & Langmoen, I. A. (2005). Multipotent progenitor cells from the adult human brain: neurophysiological differentiation to mature neurons. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 9), 2189–2199. <https://doi.org/10.1093/brain/awh574>
- Moharir, M. D., Shroff, M., Pontigon, A.-M., Askalan, R., Yau, I., Macgregor, D., & Deveber, G. A. (2011). A prospective outcome study of neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Journal of Child Neurology*, *26*(9), 1137–1144. <https://doi.org/10.1177/0883073811408094>
- Morel, B., Antoni, G., Teglas, J. P., Bloch, I., & Adamsbaum, C. (2016). Neonatal brain MRI: how reliable is the radiologist's eye? *Neuroradiology*, *58*(2), 189–193. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1609-2>
- Moster, D., Wilcox, A. J., Vollset, S. E., Markestad, T., & Lie, R. T. (2010). Cerebral palsy among term and postterm births. *JAMA*, *304*(9), 976–982. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1271>
- Müller, K., Ebner, B., & Hömberg, V. (1994). Maturation of fastest afferent and efferent central and peripheral pathways: no evidence for a constancy of central conduction delays. *Neuroscience Letters*, *166*(1), 9–12. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90828-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90828-1)
- Müller, K., Kass-Iliyya, F., & Reitz, M. (1997). Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Annals of Neurology*, *42*(5), 705–711. <https://doi.org/10.1002/ana.410420506>
- Nguyen The Tich, S., Anderson, P. J., Shimony, J. S., Hunt, R. W., Doyle, L. W., & Inder, T. E. (2009). A novel quantitative simple brain metric using MR imaging for preterm infants. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *30*(1), 125–131. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1309>
- Niemann, G., Wakat, J. P., Krägeloh-Mann, I., Grodd, W., & Michaelis, R. (1994). Congenital hemiparesis and periventricular leukomalacia: pathogenetic aspects on magnetic resonance imaging. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *36*(11), 943–950. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11790.x>
- Nirkko, A. C., Rösler, K. M., Ozdoba, C., Heid, O., Schroth, G., & Hess, C. W. (1997). Human cortical plasticity: functional recovery with mirror movements. *Neurology*, *48*(4), 1090–1093. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.4.1090>
- Novak, C. M., Ozen, M., & Burd, I. (2018). Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clinics in Perinatology*, *45*(2), 357–375. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>
- Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R. N., Brunstrom-Hernandez, J., Cioni, G., Damiano, D., Darrah, J., Eliasson, A.-C., de Vries, L. S., Einspieler, C., Fahey, M., Fehlings, D., Ferriero, D. M., Fethers, L., Fiori, S., Forsberg, H., Gordon, A. M., ... Badawi, N. (2017). Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatrics*, *171*(9), 897–907. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1689>
- Oestergaard, M. Z., Inoue, M., Yoshida, S., Mahanani, W. R., Gore, F. M., Cousens, S., Lawn, J. E., &

- Mathers, C. D. (2011). Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities. *PLoS Medicine*, 8(8), e1001080. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001080>
- Olivier, E., Baker, S. N., & Lemon, R. N. (2002). Comparison of direct and indirect measurements of the central motor conduction time in the monkey. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(4), 469–477. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00025-1](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00025-1)
- Organización Mundial de la Salud, (OMS). (2012). Nacidos Demasiado Pronto. *Informe de Acción Global Sobre Nacimientos Prematuros*, 12. [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon\\_execsum\\_es.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_execsum_es.pdf)
- Ortinou, C., & Neil, J. (2015). The neuroanatomy of prematurity: normal brain development and the impact of preterm birth. *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, 28(2), 168–183. <https://doi.org/10.1002/ca.22430>
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4), 529–534. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)
- Parodi, A., Morana, G., Severino, M. S., Malova, M., Natalizia, A. R., Sannia, A., Rossi, A., & Ramenghi, L. A. (2015). Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 28 Suppl 1, 2261–2264. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.796162>
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 377–401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
- Pascual-Leone, A., & Tormos-Muñoz, J. M. (2008). [Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks]. *Revista de neurologia*, 46 Suppl 1, S3-10.
- Pauly, M.-C., Döbrössy, M. D., Nikkhah, G., Winkler, C., & Piroth, T. (2013). Organization of the human fetal subpallium. *Frontiers in Neuroanatomy*, 7, 54. <https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00054>
- Payne, B. R., & Lomber, S. G. (2001). Reconstructing functional systems after lesions of cerebral cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(12), 911–919. <https://doi.org/10.1038/35104085>
- Pierson, C. R., Folkerth, R. D., Billiards, S. S., Trachtenberg, F. L., Drinkwater, M. E., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2007). Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Acta Neuropathologica*, 114(6), 619–631. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0295-5>
- Raju, T. N. K., Nelson, K. B., Ferriero, D., & Lynch, J. K. (2007). Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*, 120(3), 609–616.

<https://doi.org/10.1542/peds.2007-0336>

- Rathbone, R., Counsell, S. J., Kapellou, O., Dyet, L., Kennea, N., Hajnal, J., Allsop, J. M., Cowan, F., & Edwards, A. D. (2011). Perinatal cortical growth and childhood neurocognitive abilities. *Neurology*, *77*(16), 1510–1517. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318233b215>
- Reid, S. M., Ditchfield, M. R., Bracken, J., & Reddihough, D. S. (2015). Relationship between characteristics on magnetic resonance imaging and motor outcomes in children with cerebral palsy and white matter injury. *Research in Developmental Disabilities*, *45–46*, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.07.030>
- Rennie, J. M., & Kendall, G. S. (2015). Advanced magnetic resonance techniques provide more accurate prognostic information than conventional imaging. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *57*(5), 403–404. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12680>
- Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (1997). Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *105*(5), 340–344. [https://doi.org/10.1016/s0924-980x\(97\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0924-980x(97)00041-6)
- Riddle, A., Dean, J., Buser, J. R., Gong, X., Maire, J., Chen, K., Ahmad, T., Cai, V., Nguyen, T., Kroenke, C. D., Hohimer, A. R., & Back, S. A. (2011). Histopathological correlates of magnetic resonance imaging-defined chronic perinatal white matter injury. *Annals of Neurology*, *70*(3), 493–507. <https://doi.org/10.1002/ana.22501>
- Righini, A., Frassoni, C., Inverardi, F., Parazzini, C., Mei, D., Doneda, C., Re, T. J., Zucca, I., Guerrini, R., Spreafico, R., & Triulzi, F. (2013). Bilateral cavitations of ganglionic eminence: a fetal MR imaging sign of halted brain development. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *34*(9), 1841–1845. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3508>
- Rose, J., Cahill-Rowley, K., Vassar, R., Yeom, K. W., Stecher, X., Stevenson, D. K., Hintz, S. R., & Barnea-Goraly, N. (2015). Neonatal brain microstructure correlates of neurodevelopment and gait in preterm children 18-22 mo of age: an MRI and DTI study. *Pediatric Research*, *78*(6), 700–708. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.157>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., & Lüking, C. H. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *91*(2), 79–92. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9)
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., ... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An

updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>

Roth, B. J., Saypol, J. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1991). A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81(1), 47–56. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90103-5](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90103-5)

Rothwell, J. C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., & Paulus, W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 97–103.

Rutherford, M. A. (2002). *MRI of the Neonatal Brain*. W.B. Saunders.

Rutherford, M. A., Supramaniam, V., Ederies, A., Chew, A., Bassi, L., Groppo, M., Anjari, M., Counsell, S., & Ramenghi, L. A. (2010). Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity. *Neuroradiology*, 52(6), 505–521. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0700-y>

Santiago-Rodríguez, E., León-Castillo, C., Harmony, T., Fernández-Bouzas, A., & García-Gomar, M. L. (2009). Motor potentials by magnetic stimulation in periventricular leukomalacia. *Pediatric Neurology*, 40(4), 282–288. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.019>

Sarkar, S., Shankaran, S., Lupton, A. R., Sood, B. G., Do, B., Stoll, B. J., Van Meurs, K. P., Bell, E. F., Das, A., & Barks, J. (2015). Screening Cranial Imaging at Multiple Time Points Improves Cystic Periventricular Leukomalacia Detection. *American Journal of Perinatology*, 32(10), 973–979. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545666>

Schulzke, S., Weber, P., Luetsch, J., & Fahrenstich, H. (2005). Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. *Journal of Perinatal Medicine*, 33(2), 170–175. <https://doi.org/10.1515/JPM.2005.032>

Shirahata, A., Nakamura, T., Shimono, M., Kaneko, M., & Tanaka, S. (1990). Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thrombosis Research*, 57(5), 755–763. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90033-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90033-9)

Shuman, R. M., & Selednik, L. J. (1980). Periventricular leukomalacia. A one-year autopsy study. *Archives of Neurology*, 37(4), 231–235. <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500530069011>

Sie, L. T., van der Knaap, M. S., van Wezel-Meijler, G., Taets van Amerongen, A. H., Lafeber, H. N., & Valk, J. (2000). Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(5), 852–861.

Siegel, A., & Sapru, H. N. (2010). *Essential Neuroscience*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. <https://books.google.com.mx/books?id=lnkj6xevHh0C>

Slaughter, L. A., Bonfante-Mejia, E., Hintz, S. R., Dvorchik, I., & Parikh, N. A. (2016). Early Conventional MRI for Prediction of Neurodevelopmental Impairment in Extremely-Low-Birth-

Weight Infants. *Neonatology*, 110(1), 47–54. <https://doi.org/10.1159/000444179>

- Soltirovska Salamon, A., Groenendaal, F., van Haastert, I. C., Rademaker, K. J., Benders, M. J. N. L., Koopman, C., & de Vries, L. S. (2014). Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction located in the temporal or frontal lobe. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(6), 547–555. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12393>
- Spittle, A., Orton, J., Anderson, P. J., Boyd, R., & Doyle, L. W. (2015). Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD005495. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005495.pub4>
- Staudt, M. (2010). Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *Journal of Anatomy*, 217(4), 469–474. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x>
- Staudt, M., Gerloff, C., Grodd, W., Holthausen, H., Niemann, G., & Krägeloh-Mann, I. (2004). Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Annals of Neurology*, 56(6), 854–863. <https://doi.org/10.1002/ana.20297>
- Staudt, M., Grodd, W., Gerloff, C., Erb, M., Stitz, J., & Krägeloh-Mann, I. (2002). Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 10), 2222–2237. <https://doi.org/10.1093/brain/awf227>
- Steggerda, S. J., Leijser, L. M., Walther, F. J., & van Wezel-Meijler, G. (2009). Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. *Early Human Development*, 85(2), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.11.008>
- Szpecht, D., Szymankiewicz, M., Nowak, I., & Gadzinowski, J. (2016). Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 32(8), 1399–1404. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3127-x>
- Tassinari, C. A., Cincotta, M., Zaccara, G., & Michelucci, R. (2003). Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(5), 777–798. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00004-x](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00004-x)
- Tranulis, C., Guéguen, B., Pham-Scottez, A., Vacheron, M. N., Cabelguen, G., Costantini, A., Valero, G., & Galinovski, A. (2006). Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 36(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.01.005>
- Triggs, W. J., Menkes, D., Onorato, J., Yan, R. S., Young, M. S., Newell, K., Sander, H. W., Soto, O., Chiappa, K. H., & Cros, D. (1999). Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology*, 53(3), 605–611. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.3.605>
- Tusor, N., Arichi, T., Counsell, S. J., & Edwards, A. D. (2014). Brain development in preterm infants assessed using advanced MRI techniques. *Clinics in Perinatology*, 41(1), 25–45. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.001>

- Ulfig, N. (2002). Ganglionic eminence of the human fetal brain--new vistas. *The Anatomical Record*, 267(3), 191–195. <https://doi.org/10.1002/ar.10104>
- United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, (UN IGME). (2018). Levels & Trends in Child Mortality: Report 2018, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *United Nations Children's Fund, New York*, 1–44. <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/09/UN-IGME-Child-Mortality-Report-2018.pdf>
- van der Aa, N. E., Benders, M. J. N. L., Vincken, K. L., Groenendaal, F., & de Vries, L. S. (2013). The course of apparent diffusion coefficient values following perinatal arterial ischemic stroke. *PLoS One*, 8(2), e56784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056784>
- van der Aa, N. E., Verhage, C. H., Groenendaal, F., Vermeulen, R. J., de Bode, S., van Nieuwenhuizen, O., & de Vries, L. S. (2013). Neonatal neuroimaging predicts recruitment of contralesional corticospinal tracts following perinatal brain injury. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(8), 707–712. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12160>
- Van Horn, J. D., & Toga, A. W. (2014). Human neuroimaging as a “Big Data” science. *Brain Imaging and Behavior*, 8(2), 323–331. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9255-y>
- van Wezel-Meijler, G., Steggerda, S. J., & Leijser, L. M. (2010). Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Seminars in Perinatology*, 34(1), 28–38. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.10.002>
- Volpe, J. J. (2005). Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. *Pediatrics*, 116(1), 221–225. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0191>
- Volpe, J. J. (2008). *Neurology of the newborn* (5th ed.). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Volpe, J. J. (2009a). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. In *The Lancet Neurology* (Vol. 8, Issue 1, pp. 110–124). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Volpe, J. J. (2009b). Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *Journal of Child Neurology*, 24(9), 1085–1104. <https://doi.org/10.1177/0883073809338067>
- Volpe, J. J., Inder, T. E., Darras, B. T., de Vries, L. S., du Plessis, A. J., Neil, J., & Perlman, J. M. (Eds.). (2018). *Volpe's Neurology of the Newborn* (6th ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-68825-0>
- Volpe, J. J., Kinney, H. C., Jensen, F. E., & Rosenberg, P. A. (2011). The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 29(6), 565–582. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.07.008>
- Wassermann, E., Epstein, C., Ziemann, U., & Walsh, V. (2008). *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. OUP Oxford. <https://books.google.com.mx/books?id=KRImUIVWLCUC>

- Wilson-Costello, D., Friedman, H., Minich, N., Fanaroff, A. A., & Hack, M. (2005). Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*, *115*(4), 997–1003. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0221>
- Woodward, L. J., Anderson, P. J., Austin, N. C., Howard, K., & Inder, T. E. (2006). Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, *355*(7), 685–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053792>
- World Medical Association, (WMA). (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, *81*(3), 14–18.
- Zecevic, N., Hu, F., & Jakovcevski, I. (2011). Interneurons in the developing human neocortex. *Developmental Neurobiology*, *71*(1), 18–33. <https://doi.org/10.1002/dneu.20812>
- Ziemann, U., Ishii, K., Borgheresi, A., Yaseen, Z., Battaglia, F., Hallett, M., Cincotta, M., & Wassermann, E. M. (1999). Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *The Journal of Physiology*, *518* ( Pt 3(Pt 3), 895–906. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0895p.x>

## XIV. ANEXOS

### 1. Consentimiento informado para participar en el protocolo



#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### "DESARROLLO DE MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO TEMPRANO DE RECIÉN NACIDOS CON FACTORES DE RIESGO PRENATALES Y PERINATALES".

Juriquilla, Querétaro, de del 20

Mi hijo(a) \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, se le estarán realizando estudios en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Dr. Augusto Fernández Guardiola" del Instituto de Neurobiología de la UNAM, en el protocolo denominado "Desarrollo de métodos para el diagnóstico y tratamiento temprano de recién nacidos con factores de riesgo prenatales y perinatales".

He sido informado que dicho protocolo consiste en la realización de estudios y pruebas los cuales serán aplicados por especialistas en la materia y alumnos tesisistas en las instalaciones de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, sin ningún costo.

Los estudios que se incluyen son los siguientes:

- Exploración rehabilitatoria y neuropediátrica.
- Estudio de resonancia magnética.
- Evaluación electrofisiológica motora (potenciales evocados motores).

Acepto todo lo anterior escrito.

Nombre de padre/madre/tutor

Firma

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU"

• Blvd. Juriquilla -3001 • Col. Juriquilla • C.P. 76230 • Campus UNAM Juriquilla • Querétaro, Qro.

• Tel. (55) 56234201, (442)1926101

## 2. Consentimiento informado para el estudio de imagen por resonancia magnética

### CONSENTIMIENTO INFORMADO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN QUE UTILICEN RESONANCIA MAGNÉTICA (MENOR)

ESTE DOCUMENTO LE EXPLICARÁ BREVEMENTE EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA AL QUE SE SOMETERÁ EL MENOR COMO PARTE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL QUE ACCEDIÓ PARTICIPAR. SI TIENE ALGUNA PREGUNTA NO DUDE EN CONSULTAR AL INVESTIGADOR RESPONSABLE Y AL PERSONAL DE LA UNIDAD. AL FINAL SE SOLICITARÁ QUE FIRME AL CALCE SI ESTÁ DE ACUERDO.

#### PRIMERO.-¿Qué es una Imagen por Resonancia Magnética?

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) es un método de imagenología seguro que proporciona una visión muy clara del cuerpo humano. En la IRM (estructural y funcional) NO se expone al usuario a radiación ionizante (rayos X), por esta razón es considerada una de las técnicas más seguras y de menor carácter invasivo. Esta técnica consiste en colocar al paciente en un campo magnético de alta intensidad, para recolectar señales de respuesta por ondas de radiofrecuencia con un sistema de antenas colocadas externamente al paciente.

#### SEGUNDO.-¿Qué preparación se solicita para el estudio?

- Usar ropa cómoda (sin partes metálicas; botones, broches, cierres).
- Dieta ligera.
- Durante el estudio el Menor no deberá portar monedas, teléfonos celulares, tarjetas de crédito, prótesis dentales, joyas u objetos metálicos en general.
- Presentarse 20 minutos antes de la hora programada.
- Confirmar la asistencia del Menor con 24 horas de anticipación.

#### TERCERO.-¿En qué casos no es posible efectuar el estudio?

En los casos en que el Menor use algún dispositivo médico como: a) Marcapasos, b) Implantes metálicos, c) Prótesis quirúrgica, d) Neuroestimulador, e) Prótesis auditiva, f) Si el Menor alberga alguna partícula de munición o fragmento metálico, g) Cualquier otro dispositivo metálico. Por favor informe inmediatamente al investigador responsable si el Menor usa alguno de esos dispositivos.

#### CUARTO.-¿Cómo se lleva a cabo el estudio?

Antes de realizar el estudio, el investigador o el técnico ayudarán al Menor a colocarse sobre una camilla móvil que le va a conducir hacia el campo magnético. El aparato empezará a funcionar y se escuchará el "ronroneo" de la máquina, señal de que todo marcha bien. El examen no causa dolor pero algunas personas pueden sentirse ansiosas durante el estudio sobre todo si sufren de claustrofobia (ansiedad al estar en espacios reducidos). El examen tiene una duración de 20 a 60 minutos, según el protocolo de investigación en el que usted participe. Al finalizar el estudio el Menor podrá inmediatamente regresar a sus actividades diarias.

#### QUINTO.- ¿Qué pasará con las imágenes que se obtengan?

Los datos personales del Menor serán resguardados y permanecerán confidenciales. Para identificar el estudio se usará una clave que conocerá solamente el investigador principal del estudio.

#### SEXTO.- ¿Qué sucederá en caso de un hallazgo radiológico?

Los estudios de IRM para investigación no están diseñados como herramientas diagnósticas, por lo que no necesariamente son capaces de detectar anomalías anatómicas, funcionales o patologías existentes. Sin embargo en ocasiones, en el estudio de

resonancia magnética para investigación se detecta un hallazgo radiológico que no se acompaña de ningún síntoma. En este caso se le informará a usted de este hallazgo y se le comentará también al Médico Radiólogo quién brindará indicaciones sobre la necesidad de ampliar o realizar un estudio completo, éste sí con propósitos de diagnóstico clínico.

#### SEPTIMO.- ¿Que pasa si el Menor no quiere participar en el estudio?

Aunque usted como tutor o responsable legal del Menor que participa en este proyecto firme este documento, el estudio no procederá si el Menor muestra cualquier indicación de resistencia, pues aunque sea menor de edad o con capacidades disminuidas debe dar su asentimiento a participar en el estudio.

Manifiesto bajo protesta de decir verdad, que he leído y entendido la explicación sobre el estudio de IRM al que voluntariamente se someterá al Menor.

Manifiesto que se le ha explicado al Menor la naturaleza del estudio y que el Menor ha aceptado participar en dicho estudio.

Asimismo, acepto que los datos clínicos e imagenológicos del Menor sean utilizados bajo confidencialidad, con fines de docencia e investigación. Habiendo leído este documento, acepto las condiciones del estudio y eximo al personal adscrito a la Unidad de Resonancia Magnética, y al Instituto de Neurobiología de LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, de cualquier responsabilidad médica, civil, penal, administrativa, laboral o de cualquier otra índole por la realización del estudio al que se someterá el Menor en la UNIDAD DE RESONANCIA MAGNÉTICA:

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PADRE TUTOR

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL MENOR PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE UN TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE UN SEGUNDO TESTIGO

DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

CORREO ELECTRÓNICO: \_\_\_\_\_

FECHA (DIA/MES/AÑO): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dr. Héctor Manuel Barragán Campos  
Director Médico  
Unidad de Resonancia Magnética  
Instituto de Neurobiología, UNAM  
Bldv. Juriquilla 3001, Querétaro. Qro. 76230  
Tel: (442) 238 1078

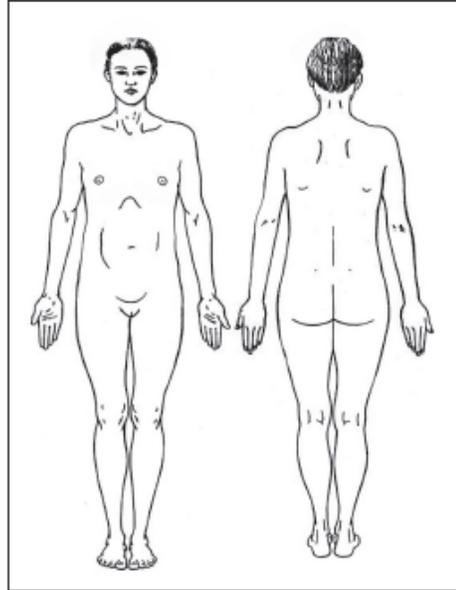


**ADVERTENCIA:** Ciertos implantes, dispositivos, u objetos pueden ser peligrosos y/o pueden interferir con el procedimiento de Resonancia Magnética. NO deje que el Menor entre a la sala del Resonador si tiene alguna pregunta o duda relacionada con un implante, dispositivo, u objeto. Consulte antes con el técnico o radiólogo.

**POR FAVOR INDIQUE SI EL MENOR TIENE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES:**

- sí  no Pinzas de aneurisma
- sí  no Marcapasos cardiaco
- sí  no Implante con desfibrilador para conversión cardiaca (ICD)
- sí  no Implante electrónico o dispositivo electrónico
- sí  no Implante o dispositivo activado magnéticamente
- sí  no Sistema de neuroestimulación
- sí  no Electrodo o alambres internos
- sí  no Implante coclear, otológico, u otro implante de oído
- sí  no Dispositivo implantado para infusión de medicamento
- sí  no Cualquier tipo de prótesis
- sí  no Prótesis de válvula cardiaca
- sí  no Muelle o alambre de párpado
- sí  no Malla metálica (stent), filtro o anillo metálico
- sí  no Válvula de derivación (espinal o intraventricular)
- sí  no Catéter y/u orificio de acceso vascular
- sí  no Semillas o implantes de radiación
- sí  no Catéter de Swan-Ganz o termodilución
- sí  no Parche de medicamentos (nicotina, nitroglicerina)
- sí  no Aumentador de tejidos (óseos, mamarios, etc.)
- sí  no Grapas quirúrgicas, clips o suturas metálicas
- sí  no Articulaciones artificiales (cadera, rodilla, etc.)
- sí  no Varilla de hueso/coyuntura, tornillo, clavo, alambre, etc.
- sí  no Dispositivo intrauterino (DIU), diafragma o pesario
- sí  no Dentaduras o placas parciales
- sí  no Tatuaje o maquillaje permanente
- sí  no Perforación (piercing) del cuerpo
- sí  no Munición o fragmento metálico alojado en el cuerpo
- sí  no Audífono (quíteselo antes de entrar a la sala)
- sí  no Otro implante \_\_\_\_\_
- sí  no Problema respiratorio o desorden del movimiento
- sí  no Claustrofobia (ansiedad al estar en espacios reducidos)

**Marque en la imagen la localización de cualquier implante o metal en el cuerpo del Menor**



**¡ AVISO IMPORTANTE !**

Antes de entrar a la sala del Resonador el Menor deberá quitarse todo objeto metálico incluyendo: audífonos, dentaduras, placas parciales, llaves, celular, lentes, horquillas de pelo, pasadores, joyas, piercing, reloj, alfileres, clips, tarjetas de crédito, monedas, plumas, corta uñas, navajas, ropa con cierres o botones de metal.

Manifiesto bajo protesta de decir verdad que la información anterior es correcta según mi mejor entender. Leí y entendí el contenido de este cuestionario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas en relación a la información del cuestionario y en relación al estudio de Resonancia Magnética al que se someterá el Menor.

NOMBRE DEL MENOR	NOMBRE DEL PADRE O TUTOR	FIRMA
Revisó: _____	_____	_____
NOMBRE	FIRMA	FECHA



### 3. Consentimiento informado para el estudio de potenciales evocados motores



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NEURODESARROLLO  
"DR. AUGUSTO FERNÁNDEZ GUARDIOLA"

ÁREA DE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL



#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ADQUISICIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS MOTORES POR ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL.

La Estimulación Magnética Transcraneal es una herramienta innovadora que se considera una forma de estimulación eléctrica no invasiva (sin electrodos) por inducción electromagnética. A través de un campo magnético variable en el tiempo, se logra la estimulación electromagnética de la corteza motora primaria hasta la activación de un músculo específico. El registro de estos impulsos electromagnéticos se denomina "potencial evocado motor" por estimulación magnética transcraneal.

El menor candidato a realizársele el estudio deberá acudir con:

- Desvelo (según la edad).
- Ropa cómoda (sin partes metálicas; botones, broches, cierres).
- Asistir 15 minutos previos a la cita.
- Al momento del estudio, el paciente no deberá portar objetos como: monedas, cortaúñas, joyas u objetos metálicos.

El estudio no se realizará en los casos en que el menor use algún dispositivo médico como: **marcapasos, implantes metálicos, dispositivos neurovasculares intracraneales** o cualquier otro objeto que al ser expuesto a campos magnéticos elevados ponga en peligro la integridad física del menor.

Descripción del proceso.

- El tiempo de duración del estudio será variable (entre 60 y 90 minutos), dependerá de la cooperación del paciente y una adecuada logística para la realización del estudio.
- Se darán pulsos electromagnéticos en el cuero cabelludo buscando registrar la actividad eléctrica que va desde la corteza cerebral hasta el músculo a estudiar.
- El menor debe estar en reposo relativo y sin movimiento durante la adquisición.
- El menor puede abandonar o suspender el estudio en cualquier momento de su realización, ya sea por decisión propia o a petición de los padres.

Efectos secundarios y/o adversos.

- **Durante el estudio** pueden presentarse **crisis convulsivas, cefalea y/o algún otro síntoma neurológico** secundario a la estimulación magnética transcraneal.

Yo \_\_\_\_\_ he sido informado(a) ampliamente de manera verbal y por escrito sobre los riesgos que conlleva la estimulación magnética transcraneal (crisis convulsivas, cefalea) para el estudio electrofisiológico del sistema nervioso central y periférico. De tal manera, niego categóricamente que mi hijo tenga algún dispositivo médico que pueda verse alterado al someterlo a campos magnéticos elevados (marcapasos, dispositivos intracraneales).

Todas mis dudas fueron aclaradas y se me preguntó en múltiples ocasiones si me quedaba alguna duda adicional. Asisto bajo mi propia voluntad sin ser obligado a participar en el estudio. Estoy de acuerdo considerando todo lo ya mencionado a que mi hijo(a) \_\_\_\_\_ de edad participe en dicho estudio.

Campus UNAM, Juriquilla, Qro., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_\_\_