



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

División de Ciencias Biológicas

Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

ANÁLISIS DEL DESEMPEÑO MOTRIZ, COGNITIVO Y DESARROLLO DEL CUERPO CALLOSO DE PREMATUROS CON DAÑO CEREBRAL PERINATAL TRATADOS CON TERAPIA NEUROHABILITATORIA.

Tesis

que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

Presenta

M. en C. Jesús Edgar Barrera Reséndiz

Comité tutorial

Dra. Thalía Harmony Baillet (Directora)

Dra. Esmeralda Matute Villaseñor

Dr. Andrés González Garrido

Dra. Julieta Ramos Loyo

Guadalajara, Jalisco, noviembre de 2015

Dedicatorias

Este trabajo lo dedico a la luz más grande de mi camino, que a causa de un desafortunado accidente se apagó... así también mi inspiración y motivación para la vida. Fue poco el tiempo que tuvimos para convivir de la manera natural como una hija lo hace con su padre, pero fue suficiente para que me conocieras.

Caracolita, me hubiera encantado pasar más tiempo contigo, nos quedaron muchas cosas por vivir. Las equivocaciones tienen consecuencias que duelen demasiado y parece que el mundo se viene encima, sin embargo solo queda acostumbrarse a vivir con ello, reflexionar y aprender.

Te extraño mucho, mi consuelo es que siempre vivirás en mí.

“te quedaste a vivir, en esa parte del alma que solo se abre al morir”

Agradecimientos

De manera muy especial a Dra. Thalía Harmony Baillet, por todo su apoyo, por la comprensión por todo lo que sucedió, por la paciencia que tuvo en varios momentos, por el ejemplo de cómo superar la pérdida de un ser querido y sobre todo por el cariño que siempre me ha demostrado.

Al comité tutorial: Dra. Julieta Ramos Loyo, Dra. Esmeralda Matute Villaseñor y Dr. Andrés González Garrido por su instrucción en la mejora del trabajo.

A la Universidad de Guadalajara y de manera muy particular al Instituto de Neurociencias.

A todo el personal de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Augusto Fernández Guardiola" y al Instituto de Neurobiología de la UNAM Campus Juriquilla.

De manera muy especial a Lic. Cristina Carrillo Prado; LEE. Consuelo Pedraza Aguilar; Médico especialista María Elena Juárez Colín y LTF Jacob Martínez Chávez.

A los colaboradores de este trabajo: LP Erika Cruz Rivero; Dr. Manuel Hinojosa Rodríguez, TR David Ávila Acosta; Dr. Héctor Manuel Barragán Campos, Dra. Berta González Frankenberger †; Dr. Antonio Fernández Bouzas †.

A Dra. Josefina Ricardo Garcell; Ing. Héctor Belmont Tamayo; M. en C. Juan José Ortiz Retana; Lic. Lourdes Lara Ayala; Teresa Alvarez Vázquez, Ing. Paulina Alvarez García por al apoyo técnico.

A Fundación UNAM AC. Capítulo Querétaro, Proyecto I0017 Fondo SEP-CONACyT, proyecto "Creación De Un Laboratorio Regional De Biomecánica", Clave QRO-2011-C02-174916. A los proyectos CONACyT 218556 y 166772.

Índice

Resumen.....	6
Abstract.....	7
Introducción.....	8
Prematurez.....	13
Patologías de la sustancia blanca cerebral en el prematuro.....	17
Plasticidad cerebral y los periodos críticos del aprendizaje.....	22
Diagnóstico temprano y tratamiento habilitatorio.....	31
Desarrollo del cuerpo caloso y la recuperación funcional.....	39
Justificación.....	43
Planteamiento del problema.....	45
Objetivos.....	46
Preguntas de Investigación.....	47
Hipótesis.....	48
Método.....	49
Procedimiento.....	54
Resultados.....	64
Discusión.....	88
Conclusiones.....	93
Limitantes del estudio.....	95
Referencias.....	96

ANEXOS

Índice de Tablas

Tabla 1 <i>Muestra.</i>	51
Tabla 2 <i>Características generales de los grupos.</i>	51
Tabla 3 <i>Diagnósticos de IRM.</i>	53
Tabla 4 <i>Características generales de la terapia entre los diferentes grupos.</i>	56
Tabla 5 <i>Evaluación Inicial.</i>	64
Tabla 6 <i>Evaluación a los cuatro meses.</i>	65
Tabla 7 <i>Evaluación a los ocho meses</i>	67
Tabla 8 <i>Evaluación de los doce meses.</i>	70

Índice de Figuras

Figura 1 <i>Anormalidades en el estudio de IRM.</i>	52
Figura 2 <i>Segmentación manual del CC y sus límites anatómicos.</i>	62
Figura 3 <i>Evaluación a los cuatro meses.</i>	66
Figura 4 <i>Correlación evaluación 4 meses.</i>	66
Figura 5 <i>Evaluación a los ocho meses</i>	68
Figura 6 <i>Correlación evaluación ocho meses.</i>	69
Figura 7 <i>Evaluación a los doce meses</i>	71
Figura 8 <i>Volumen del cuerpo calloso a los doce meses.</i>	72
Figura 9 <i>Correlación a los doce meses.</i>	73
Figura 10 <i>Evaluación a los dieciocho meses</i>	75
Figura 11 <i>Correlación evaluación dieciocho meses</i>	77
Figura 12 <i>Evaluación veinticuatro meses.</i>	79
Figura 13 <i>Correlación evaluación veinticuatro meses.</i>	81
Figura 14 <i>Evolución de la motricidad gruesa durante los veinticuatro meses.</i>	82
Figura 15 <i>Evolución de la motricidad fina durante los veinticuatro meses.</i>	82
Figura 16 <i>Evolución de la cognición durante los veinticuatro meses.</i>	83
Figura 17 <i>Evolución del lenguaje durante los veinticuatro meses.</i>	83
Figura 18 <i>Seguimiento Evaluación Bayley.</i>	84
Figura 19 <i>Desarrollo del cuerpo calloso durante los veinticuatro meses.</i>	85
Figura 20 <i>Evolución en la consolidación de los hitos del desarrollo motor grueso.</i>	86
Figura 21 <i>Relación entre la marcha independiente y el volumen del CC.</i>	87

Resumen

El daño cerebral perinatal (DCP) se produce en el periodo entre la semana de gestación 24 y los 28 días de vida extrauterina; altera principalmente la estructura del tejido nervioso y supone la afectación de diferentes funciones como las sensoriales, motrices y cognitivas. En los recién nacidos prematuros, la patología más común son las lesiones de sustancia blanca, que pueden desarrollar diferentes secuelas como las que se identifican en la edad escolar (déficit de atención, problemas de aprendizaje, etc.), las que generalmente representan un déficit funcional (parálisis cerebral, déficits motores, retraso mental, secuelas sensoriales, etc.) y los problemas de lenguaje.

Objetivo. Comparar el desempeño psicomotor de dos grupos de prematuros con DCP que fueron tratados con conceptos terapéuticos diferentes (Bobath y Katona) durante los primeros dos años de edad corregida. **Método.** Se incluyeron 36 pacientes: control sano (n=10), Bobath (n=12) y Katona (n=14). El tratamiento se llevó a cabo de manera intensiva tres veces al día hasta que el niño consolidó la marcha. Las valoraciones del desarrollo psicomotor fueron realizadas al inicio del tratamiento, a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses de edad corregida con la escala de desarrollo infantil Bayley segunda edición, la consolidación de los hitos de desarrollo motor grueso, la escala de desarrollo psicomotriz y el desarrollo del cuerpo calloso (CC). **Resultados.** Durante el primer año el grupo con tratamiento Katona mostró mejor desempeño que el grupo Bobath, así como también la consolidación de los dos primeros hitos de desarrollo, sin embargo posteriormente el desempeño psicomotor fue similar. En el desarrollo del CC, no existe diferencia significativa en ninguna evaluación. **Conclusión.** La estimulación temprana planeada para minimizar secuelas del daño cerebral perinatal de aparición temprana mejoró el desempeño psicomotor. A pesar de las diferencias observadas durante el primer año, en el seguimiento a los dos años de edad corregida se observó que el desempeño conductual es normal cuando el tratamiento inicia en las primeras semanas postnatales.

Abstract

Perinatal brain damage (PBD) is a lesion that occurs in a period of time between the 24th gestation week and 28 days of extra uterine life; it mainly alters the structure of the nervous tissue and involves damage of different functions like the sensory, motor and cognitive. In the preterm newborn population, the most common pathologies are found to be white matter lesions that can trigger several outcomes with a different degree of severity like those that are identified at school age (attention deficit, learning problems among others) as well as those which are generally functional deficit (infant cerebral palsy, motor behavior disorders, mental retardation or sensory disturbances) and language disorders. **Objective:** To compare the psychomotor performance of two groups of premature infants with perinatal cerebral damage who were treated with different therapeutic concepts (Katona and Bobath) during their first two years of corrected age. **Methods:** 36 infants were included: healthy control (n=10), Bobath (n=12) and Katona (n=14). The treatment was performed intensively three times a day until the children walk independently. The evaluations were conducted with the BSID-II and a psychomotor development scale at 4, 8, 12, 18 and 24 month of corrected age, besides the achievement of gross motor development milestones (GMDM) and the measure of corpus callosum. **Results:** During the first year, the Katona group performed better than the Bobath, as well as the first two GMDM were achieved earlier for the Katona group, but later the psychomotor performance was very similar. There was no significant difference in the corpus callosum development. **Conclusion:** The planned stimulation to minimize the abnormalities that were initially seen improved the psychomotor performance. However, despite the difference between the first months of treatment, at the follow up evaluation at the age of two years corrected age, behavioral development is effective when treatment begins during the first postnatal weeks.

Introducción

En la actualidad y gracias a los avances en medicina neonatal, se ha incrementado el porcentaje de sobrevivencia de los recién nacidos prematuros expuestos a factores de riesgo de daño neurológico. Anteriormente, la calidad de vida de los neonatos con estos antecedentes, enfrentaba un panorama incierto, no existía un seguimiento preciso postnatal en diferentes aspectos del desarrollo, entre los que destacan: motricidad, cognición, percepción sensorial, entre otros. El punto trascendental que marcaba el éxito de la medicina era la supervivencia del neonato en sí, sin que aparentemente tuviera relevancia el seguimiento del neurodesarrollo.

En los últimos años se ha dado una significativa apertura a la investigación relacionada a los problemas que enfrenta esta población con factores de riesgo; con la finalidad de proporcionar un abordaje y seguimiento longitudinal multidisciplinario en cuanto a su neurodesarrollo. Este seguimiento se debe principalmente a que se ha encontrado una estrecha relación entre la exposición a factores de riesgo como antecedentes para daño cerebral y alteraciones de la conducta motriz (parálisis cerebral infantil), desarrollo sensorial (alteraciones visuales y auditivas), y desempeño cognoscitivo (problemas en el desarrollo de la adquisición del lenguaje, problemas en el aprendizaje y memoria, alteraciones en lectura – escritura, resolución de problemas, entre otros).

Dentro de los avances que se han logrado para minimizar este grave problema de salud pública, se encuentran la implementación de nuevos protocolos de investigación enfocados al diagnóstico e intervención temprana, con lo cual se pretende una anticipada habilitación que disminuya o incluso evite, la manifestación conductual de alteraciones en el desarrollo del sujeto, lo cual es de suma relevancia en un país como México, en el cual se prioriza la atención sobre secuelas ya establecidas y no el trabajo preventivo.

Cabe señalar que el resultado obtenido a través de la intervención temprana es importante en cuanto al costo-beneficio, no solo por las ventajas y beneficios terapéuticos que se obtienen a través de intervenir un sistema nervioso (SN) aún inmaduro y en constante desarrollo del recién nacido, sino por el considerable ahorro y

menor impacto en el aspecto económico que esto representa, ya que la terapia temprana o habilitación no requiere implementos sofisticados ni lugares acondicionados específicamente para llevarla a cabo, entretanto la terapia de rehabilitación si los precisa, aunado a que la plasticidad del SN ha disminuido.

Para hacer referencia al trabajo preventivo, es importante definir dos conceptos importantes: habilitación y rehabilitación. La terapia de habilitación es llevada a cabo durante los primeros meses posteriores al nacimiento, cuando la anomalía conductual no se expresa de manera clara, mientras que la terapia de rehabilitación es empleada cuando existe el daño conductual manifiesto.

El término habilitación indica el entrenamiento de capacidades aún no desarrolladas, pero que muy probablemente han modificado su curso normal como consecuencia del daño cerebral perinatal. En el periodo de la habilitación se cuenta con la ventaja de que se puede aprovechar el tiempo más significativo de plasticidad cerebral, y con mayor sensibilidad de sinaptogénesis durante los primeros meses de vida extrauterina, cuando el desarrollo sensorio motriz no ha madurado por completo y es susceptible de modificar su organización como consecuencia de la experiencia (Katona 1988, 1989, Doman, Doman y Hagy 1996, Zuluaga 2001).

Por otra parte, la rehabilitación se refiere a la reeducación y entrenamiento de habilidades con dos propósitos principalmente: a) corregir el tono muscular anormal, inhibir posturas y movimientos anormales establecidos, y entrenar habilidades correctas de acuerdo al desarrollo normal; y b) rehabilitar conductas previamente existentes. El primer punto se refiere a normalizar alteraciones en el desarrollo de habilidades motrices y cognoscitivas que nunca se han adquirido de manera normal; mientras que el segundo punto se refiere a la reeducación de conductas que ya se habían desarrollado con normalidad y por algún motivo se perdieron en el transcurso del tiempo.

Se sabe que las anomalías conductuales están correlacionadas con el daño cerebral, y éste a su vez con los factores de riesgo pre y perinatales; por lo tanto la exposición a éstos sugiere una probabilidad de lesión cerebral. A los factores de riesgo

se les puede definir como *“el antecedente de exposición a eventos que aumentan la probabilidad de potenciar problemas de neurodesarrollo, que pueden ser motores, sensoriales, cognitivos o de comportamiento, con la característica que pueden ser transitorios o definitivos”* (Ramos-Sánchez y Márquez-Luque 2000). Se sabe también que la exposición simultánea a mayor número de factores de riesgo durante la gestación y el periodo perinatal, aumenta la probabilidad de daño cerebral de manera considerable (Harmony 1996).

Algunos de los factores de riesgo asociados a la madre son: las condiciones de salud que presenta antes y durante el embarazo, como pueden ser: el estado nutricional en el que se encuentra, infecciones intrauterinas, hipertensión, diabetes, adicciones, entre otras. También existen factores de riesgo asociados al producto como son: bajo peso al nacimiento, infecciones perinatales, ictericia, asfixia intrauterina y perinatal, etc. (Pascual y Koenigsberger 2003).

Es de suma importancia señalar que el momento, la intensidad y el tipo de evento al que fue expuesto el recién nacido, son condiciones determinantes en el desarrollo de la patología. Se ha observado que si se expone al producto a factores de riesgo durante la fase tardía del segundo trimestre o al inicio del tercer trimestre es probable que ocurra lesión en la sustancia blanca cerebral como la leucomalacia peri ventricular (Cowan, y otros 2003). Mientras que si se expone a estos factores de riesgo de manera tardía en el último trimestre, se pueden observar lesiones de sustancia gris en ganglios basales y tálamo, lesiones cortico-subcorticales en la región medial, y lesiones en la sustancia blanca como leucomalacia difusa (De Vries 1996, Volpe 2001).

El daño cerebral perinatal es una lesión que se produce en el periodo entre la semana de gestación 25 y los 28 días de vida extrauterina; altera principalmente la estructura del tejido nervioso y supone la afectación de diferentes funciones (sensoriales, motrices y cognitivas), que pueden estar desarrolladas, en proceso de desarrollo, o se desarrollarán en el futuro (Anderson y Moore 1995).

Uno de los eventos con mayor repercusión negativa en el desarrollo normal, y con alta probabilidad de provocar daño neurológico, es el nacimiento prematuro. Esta condición

representa un grave problema para el neurodesarrollo, ya que se ven alterados diferentes eventos cruciales para el desarrollo normal. Dentro de las consecuencias más importantes podemos resaltar a los eventos hipóxico-isquémicos, metabólicos, entre otros. Cabe resaltar que los prematuros son especialmente vulnerables a diferentes condiciones o eventos adversos al desarrollo, y por consecuencia aumentan la probabilidad de desarrollar daño cerebral.

Durante los primeros meses postnatales, debido a que la conducta de los recién nacidos es limitada, las alteraciones en el desarrollo no se reconocen fácilmente; es posteriormente cuando se vuelven más evidentes, una vez que la maduración de los diferentes órganos y sistemas permite la exploración de un abanico de conductas más amplio.

La piedra angular de la habilitación es el diagnóstico y tratamiento tempranos. El entrenamiento de conductas motoras en los recién nacidos durante los primeros meses postnatales, permite aprovechar la gran plasticidad cerebral existente durante este periodo, se aprovecha y así se conjunta con el periodo de mayor sinaptogénesis dependiente de la experiencia, pretendiendo generar aprendizaje motor y minimizar las consecuencias del daño cerebral perinatal.

Algunos estudios (Smedal, y otros 2006, Kollen, y otros 2009) han analizado la efectividad de la terapia Bobath, y destacan la mejoría en los pacientes tratados con esta metodología principalmente en el equilibrio y la marcha. Trabajos más recientes contrastaron los resultados con otras técnicas de tratamiento rehabilitatorio; Huseyinsinoglu, Ozdincler & Krespi (2012) compararon la terapia Bobath y la terapia de movimiento inducido por restricción, concluyendo que existe mejoría en los dos grupos de tratamiento, pero sin existir diferencias significativas en los resultados.

Por otra parte Kim, Kwak, Park & Cho (2012), compararon la terapia Bobath con la estimulación auditiva rítmica, observando mejoría en los pacientes tratados con el concepto Bobath principalmente en la rotación interna y externa de cadera, mientras que con la estimulación auditiva rítmica se vio mejoría en la velocidad de la marcha, la longitud de zancada y la cadencia del movimiento, destacando que ambas terapias

eran efectivas, y debían utilizarse de acuerdo a las necesidades de mejoría del paciente. Cabe señalar que estas comparaciones se han hecho en pacientes adultos con alteraciones motoras ya instaladas; además que las diferentes técnicas de tratamiento han sido probadas solamente durante periodos de tiempo relativamente cortos de no más de siete semanas de intervención.

La técnica neurohabilitatoria (Katona), ha sido probada iniciándose principalmente durante los primeros meses de vida postnatal y prolongando el tratamiento por lo menos hasta los dieciocho meses de edad, que es donde ha mostrado mejores resultados, mientras que la técnica de neurodesarrollo (Bobath) ha sido aplicada cuando aparecen las secuelas del daño cerebral. Las dos técnicas han mostrado mejoría en sus pacientes después del proceso de tratamiento, pero nunca han sido comparadas en situaciones similares.

En este trabajo, el objetivo es analizar el desarrollo de los prematuros con daño cerebral perinatal en sustancia blanca y que fueron tratados con diferente técnica terapéutica durante los primeros meses postnatales, que es donde la plasticidad cerebral es mayor y la expresión de la lesión no se ha establecido por completo.

Prematurez

Se considera nacimiento prematuro, cuando sucede antes de la semana 39 de gestación (Spong 2013). Se estima que aproximadamente el 7-8 % de los recién nacidos vivos son prematuros y de esta población se calcula que alrededor del 20% desarrollan secuelas neurológicas (Figueras 1998, Ramos-Sánchez y Márquez-Luque 2000). El pronóstico en el desarrollo neurológico de los prematuros es reservado, debido a que varía enormemente entre cada individuo y va ligado con el tiempo de inicio, el sitio, la gravedad y duración de la lesión, lo cual puede dar como resultado diferentes patrones de lesión que pueden ser microscópicos o muy evidentes (Ferriero 2004). Por tal motivo es importante tener un seguimiento prolongado del neurodesarrollo de esta población.

Gracias a los avances en medicina neonatal, la mortalidad de los prematuros ha disminuido considerablemente. La tasa de sobrevivencia en los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacimiento, es de hasta el 96% con peso de 1500 gramos o menos, mientras que es del 80% en los recién nacidos prematuros con peso al nacimiento menor de 1000 gramos (Ramos-Sánchez y Márquez-Luque 2000, Volpe 2008). Los prematuros que tienen mayor riesgo de alteraciones neurológicas son aquellos nacidos antes de las 32 semanas de gestación (SG); los prematuros con mayor edad gestacional, generalmente, representan un riesgo menor, a menos que haya una lesión cerebral muy evidente (Latal 2009).

Para el estudio de la prematurez se han formulado algunas clasificaciones con respecto a las SG: prematuro moderado (entre 31-36 semanas), prematuro extremo (entre 28-30 semanas), y prematuro muy extremo (de 27 semanas o menos) (Naberhaus y Segarra 2004). También se ha realizado la correlación con el peso al nacimiento (otro factor de riesgo importante para daño cerebral), así el peso del prematuro moderado generalmente oscila entre los 1500-2500 g, el de los prematuros extremos comúnmente es inferior a los 1500 g; y el peso del prematuro muy extremo generalmente es menor de los 1000 g (Figueras 1998).

La principal característica de la población de prematuros es la inmadurez con la que se encuentran los diferentes aparatos y sistemas al momento del nacimiento, lo cual representa un riesgo muy alto para desarrollar complicaciones de todo tipo, éstas pueden ser respiratorias, cardíacas, metabólicas, etc. La probabilidad de tener complicaciones que dan origen al daño cerebral es inversamente proporcional a las semanas de gestación y peso al nacimiento en las que se encuentre el producto al momento de insulto por el factor de riesgo, entre menor sean las semanas de gestación y el peso, mayor será la probabilidad de desarrollar un daño cerebral perinatal.

Una de las consecuencias más comunes en los niños recién nacidos prematuros, es la enfermedad de la membrana hialina, que dependiendo de su gravedad puede llegar a generar una encefalopatía hipóxico-isquémica. Las patologías que se ven con más frecuencia a consecuencia de un evento hipóxico-isquémico en los prematuros son principalmente dos: hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia peri ventricular (LPV) (Volpe 1998). Las formas más graves de HIV resultan en hidrocefalia con secuelas motoras importantes, mientras que las formas menos graves pueden producir déficit intelectual y problemas de aprendizaje o de conducta (Martínez-Bermejo 2003, Hüppi 2004).

Las secuelas del daño cerebral perinatal pueden clasificarse en dos grupos, moderadas y severas. Las primeras se diagnostican a largo plazo, generalmente hasta la edad escolar y las severas generalmente implican algún déficit funcional, como la parálisis cerebral infantil (PCI), el retraso mental, o alteraciones sensoriales (Marlow 2004). La población afectada por las alteraciones severas es relativamente pequeño (~10%), el porcentaje para los déficits moderados aumenta considerablemente (entre 30-50%) (Latal 2009).

En estudios realizados en prematuros de diferentes edades, se ha observado que esta población generalmente presenta retraso en el desarrollo (cognoscitivo y motriz) cuando es comparada con niños que nacieron a término. En algunos de ellos se destaca el déficit en el rendimiento cognitivo general (Olsen, y otros 1998, Burguet, y otros 2000, Peterson, y otros 2000, Ment, y otros 2003), y en ciertas habilidades no

verbales (Briscoe y Gathercode 2001). Se señalan también deficiencias en la comprensión del lenguaje en los sujetos prematuros con leucomalacia peri ventricular (Avecilla Ramirez, y otros 2011). Para el desempeño psicomotriz, también se ha observado que los prematuros de menos de 34 SG presentan un retraso en el desarrollo psicomotriz a los 12 meses de edad corregida (Barrera-Reséndiz 2007).

En estudios que han valorado las capacidades intelectuales de prematuros extremos, se observó que su Coeficiente Intelectual (CI) es más bajo (4-10 puntos) comparado con los grupos controles, un 15% de la población estudiada se encuentra ubicada en la zona limítrofe y entre un 10-25% en el retraso mental (Aylward 2002). En el estudio de Seitz (2006) se realizaron las evaluaciones motoras (Zurich Neuromotor Assessment) y cognitivas (Kaufman-ABC) a los 6 años de edad de 74 niños que fueron prematuros con bajo peso al nacimiento (<1250 g), y encontraron que tenían puntuaciones de CI menores que los niños controles, además observaron una correlación entre el retraso motor y cognitivo, principalmente en el dominio visomotor.

En otro trabajo (Voigt, y otros 2012) se estudió el efecto de la prematurez extrema y prematurez moderada-tardía en el desarrollo cognitivo. Se evaluaron 58 prematuros de menos de 32 SG y peso menor a 1500 g., 88 prematuros moderados (32-37 SG y peso al nacimiento mayor a 1500 g) y 86 niños a término (38 SG o más y peso al nacimiento de 2500 g o más). Los dos grupos de prematuros (moderados y muy prematuros) mostraron puntuaciones significativamente inferiores en el índice de desarrollo mental del Bayley con respecto al grupo control ($p=0.003$ y $p=0.001$ respectivamente).

Las alteraciones visuales (baja agudeza visual, trastornos viso manuales, alteraciones óculo motoras, etc.) también son comunes en niños que nacieron antes de las 38 SG, lo cual altera su desempeño cognitivo. Estas alteraciones se han relacionado con hallazgos patológicos en la neuroimagen, como lo es la pérdida importante de la sustancia blanca parietal adyacente a los ventrículos laterales (Koeda, Inoue y Takeshita 1997, Lanzi, y otros 1998).

Predecir cómo será el desarrollo de prematuros con antecedentes de riesgo para daño neurológico resulta particularmente difícil durante el periodo perinatal, principalmente

por la serie de complicaciones que suelen presentar, y que pueden variar en número y en intensidad de agresión al SNC. Sin embargo un diagnóstico y tratamiento temprano, además del seguimiento del desarrollo después del alta hospitalaria contribuiría a realizar una selección más precisa en las estrategias terapéuticas a utilizar, además mejoraría el asesoramiento de los padres con respecto al seguimiento que se llevará a cabo.

Patologías de la sustancia blanca cerebral en el prematuro

La sustancia blanca cerebral es el componente del SNC que está formado principalmente por los axones, fibras nerviosas que se encargan de la transmisión de la información entre las neuronas. Su función principal es la conexión cerebral y es importante en el desarrollo de las capacidades motoras, cognitivas, emocionales y conductuales (Barnea-Goraly, y otros 2005). Los axones se pueden agrupar para formar diferentes vías de información, dentro de las cuales encontramos que las principales vías de la sustancia blanca son: las de proyección, comisurales y de asociación.

Dentro del primer grupo encontramos a las vías aferentes y eferentes, como son las vías sensoriales, las tálamo-corticales, las cortico-espinales, las cortico-bulbares, entre otras. Las fibras comisurales son las que conectan a los hemisferios cerebrales, estas son: el cuerpo calloso, comisura anterior y la comisura hipocampal, y el tercer grupo son las fibras que conectan las áreas cerebrales dentro del mismo hemisferio, como lo son las fibras del fascículo longitudinal superior, el cíngulo, entre otros (Guinea-Hidalgo y Tirapu-Ustárrroz 2011).

Como ya hemos mencionado, los niños prematuros tienen múltiples complicaciones en su desarrollo, que pueden desencadenar diferentes patologías, y el grado de afectación en éste va a depender de muchos factores, como pueden ser: semanas de gestación, peso al nacimiento, alteraciones metabólicas, infecciones, alteraciones de otros órganos y sistemas, entre otros, además de la respuesta del propio organismo ante el evento agresivo.

Dentro de las patologías más frecuentes en esta población están las lesiones de sustancia blanca, las cuales pueden mostrar ciertas características como necrosis, gliosis o trastornos en la mielinización. Su diagnóstico puede ser por medio de técnicas de imagen, y la resonancia magnética es una muy buena herramienta, en esta se puede observar una hiperintensidad en las imágenes en secuencias T2 (Counsell, Allop, y otros 2003, Rutherford, y otros 2010).

Las lesiones de sustancia blanca tienen dos componentes, uno de ellos es el focal, que generalmente evoluciona a la formación de quistes, mientras que el difuso no presenta la formación quística, sino la generación de efectos secundarios como la disminución en el volumen de la sustancia blanca y el aumento ventricular, entre otros. Anteriormente solo se consideraba a las lesiones de sustancia blanca que evolucionaban a la formación de quistes como la principal afectación, sin embargo, en los últimos años y con la tecnología tan avanzada para el diagnóstico, ahora se sabe que las lesiones de sustancia blanca que no evolucionan a la formación de quistes, son las más frecuentes entre los prematuros (Volpe 2001).

La lesión de sustancia blanca más común en los prematuros es la leucomalacia peri ventricular (LPV) (Volpe 2001), generalmente subsecuente a un evento hipóxico-isquémico, éste provoca necrosis de la sustancia blanca adyacente a los ventrículos laterales (Wiklund, Flodmark y Uverbrand 1991, Grant 1998, Volpe 2001, 2003). La repercusión de esta patología en el desarrollo psicomotriz es significativa, ya que alrededor del 10% de los niños que fueron diagnosticados con LPV desarrollaron parálisis cerebral infantil, y entre el 25-50% manifiesta déficit cognoscitivo y de comportamiento (Rezaie y Dean 2002, Volpe 2001, 2003, Hüppi 2004).

Debido a la proximidad de esta patología con los tractos cortico espinales a nivel de la corona radiada, las alteraciones motoras son muy comunes (Flodmark, y otros 1989, Wiklund, Flodmark y Uverbrand 1991, Amiel-Tison 2001) y en la mayor parte de los casos, la lesión es bilateral y se asocia a diplejía espástica o tetraplejia (Flodmark, y otros 1989). Esta proximidad con la corona radiada se relaciona también, en muchos casos, a limitaciones del campo visual, sobre todo en sus porciones inferiores, debido a la afectación de las proyecciones ópticas genículo - calcarinas (Krageloh, y otros 1995, Cioni, y otros 1997); donde también pueden verse afectadas, en algún grado, las proyecciones tálamo-parietales que vinculan la sensibilidad propioceptiva (Crespo-Eguílaz y Narbona 2004).

La distribución del daño (focal o difuso) va a depender directamente de las semanas de gestación del recién nacido y de la intensidad del evento hipóxico-isquémico. Las áreas de sustancia blanca peri ventricular son las más afectadas en los sujetos prematuros

entre 26-33 SG, ya que justo en ese periodo son las áreas más vascularizadas y metabólicamente están más activas, por consecuencia son vulnerables a los eventos hipóxico-isquémicos (Rezaie y Dean 2002). Conforme va madurando la red vascular, el desarrollo de las arterias permite que el área limítrofe emigre de la zona peri ventricular a la zona subcortical; de esta manera se explica por qué la LPV focal es predominante en los más prematuros y la LPV difusa es especialmente común en los recién nacidos con semanas de gestación más cercanas al término (Mulas, y otros 2000).

En el componente focal se observa necrosis profunda localizada principalmente en la sustancia blanca peri ventricular con pérdida de todos los elementos celulares; su evolución (en semanas) puede desencadenar múltiples lesiones quísticas, sobre todo en niños con bajo peso para edad gestacional. Estas lesiones focales profundas están correlacionadas con la parálisis cerebral (Volpe 2003). El componente difuso es característico por astrogliosis y microgliosis, inicialmente por un decremento en la cantidad de precursores de oligodendrocitos y sus consecuencias son la hipomielinización de las fibras descendentes y el aumento del volumen de los ventrículos laterales principalmente. Estas lesiones se han correlacionado especialmente con déficit cognitivo y problemas de comportamiento (Volpe 2003).

Esta lesión tiene repercusión en diferentes eventos del desarrollo cerebral que son determinantes para su desarrollo normal. Si estos eventos llegan a alterar su curso natural, seguramente modificarán el desarrollo y maduración de: oligodendrocitos y micro glía; de axones (fibras ascendentes, descendentes, de asociación y comisurales); de las neuronas del subplato; y de los tractos tálamo-corticales, cortico-corticales, cortico-pontinos y ponto-cerebelosos (Purves, y otros 2007, Volpe 2009).

El desarrollo de los oligodendrocitos se divide en cuatro fases entre las 24-40 SG, siendo entre las semanas 24-33 la fase más vulnerable para los eventos hipóxico-isquémicos. El daño en los precursores de oligodendrocitos conduce principalmente a un déficit en la maduración de oligodendrocitos y como consecuencia a una deficiente mielinización. Además, la micro glía tiene un papel importante en el desarrollo axonal y en la mielinización de las fibras, este grupo celular es muy vulnerable a la isquemia y cuando existe un evento isquémico, secreta radicales libres que provocan

excitotoxicidad celular. Debido a su gran abundancia se les considera como el principal responsable en el daño a la sustancia blanca (Volpe 2003, 2009).

El desarrollo axonal de diferentes tractos es significativo durante el último trimestre de gestación y en el periodo postnatal temprano. Desde la semana 20 de EG que comienza el desarrollo axonal de las neuronas del subplato, hasta los primeros meses postnatales, ocurre el crecimiento axonal en los tractos de diferentes estructuras cerebrales, principalmente: tálamo, ganglios basales, corteza cerebral y cerebelo. Cualquier alteración en el desarrollo de estas neuronas puede acarrear consecuencias importantes como son alteraciones en la guía axonal dentro de la corteza cerebral de las fibras ascendentes, problemas en la organización cortical y desarrollo sináptico, y una deficiente guía axonal descendente desde la corteza hacia sus diferentes objetivos subcorticales (Purves, y otros 2007).

En estudios de análisis de IRM, tanto en lactantes como en adultos, se ha correlacionado la LPV con la disminución en los volúmenes de diferentes estructuras cerebrales, como son: cuerpo caloso, tálamo, ganglios de la base, corteza cerebral, y cerebelo; y esta disminución en los volúmenes cerebrales se ha relacionado con el daño neuronal y axonal producido por esta patología (Volpe 2009).

Dentro de las afectaciones de las estructuras subcorticales en presencia de LPV, podemos mencionar el daño que presentan algunas encargadas del control del movimiento, como son tálamo y cerebelo. En el caso del tálamo, se ha observado una pérdida neuronal en el núcleo medial dorsal principalmente, el cual se le relaciona con las cortezas de asociación involucradas con funciones motoras y cognitivas, además de una disminución de las conexiones tálamo-corticales, que provocan en consecuencia hipomielinización de las fibras y alteración en el desarrollo de la corteza, ganglios basales y tálamo (Volpe 2009).

Con respecto al desarrollo del cerebelo, se ha observado que se afectan los tractos cortico-pontinos, ponto-cerebelosos, y las conexiones cerebelo-rubro-tálamo-cortical (que se desarrollan durante las 24-32 SG) disminuyendo el volumen del cerebelo hasta tres veces con respecto a su desarrollo normal (Purves, y otros 2007).

En el estudio de Allin y otros (2001) se observó que el daño en la sustancia blanca en niños prematuros persiste y se correlaciona con el retraso cognitivo en edades adultas. Se evaluaron a 81 adolescentes nacidos muy prematuros (<33 SG) y 49 adolescentes nacidos a término que se usaron de grupo control. En el funcionamiento intelectual general (Wechsler Abbreviate Scale of Intelligence) se observaron diferencias significativas en el Coeficiente Intelectual (CI) escala completa ($p=0.0005$), CI Verbal ($p=0.0019$) y CI de desempeño ($p=0.002$); fluidez verbal semántica ($p=0.001$). Se observó además diferencia en los volúmenes de sustancia gris ($p=0.0005$) y sustancia blanca ($p=0.014$).

En otro trabajo de Pinto y otros (1999) encontraron que los niños prematuros con bajo peso al nacimiento (<2000 g) con lesiones isquémicas evidentes de la sustancia blanca (hemorragia de la matriz germinal y/o hemorragia intraventricular; lesión parenquimatosa y/o dilatación ventricular) resultan en un pobre desempeño motor a los 2 ($n=472$), 6 ($n=538$) y 9 ($n=487$) años de edad, comparados con niños prematuros con bajo peso sin lesiones en la sustancia blanca. A los 2 años valorados con la escala psicomotora del Bayley, a los 6 (score=9.3) y 9 (score=9.6) años con el Riley Motor Problems Inventory.

Podemos considerar que la prematurez representa un problema grave en el desarrollo del sistema nervioso y que repercute en el desempeño psicomotor de los pacientes, ya que el simple hecho de nacer inmaduro puede sugerir algún tipo de alteración que puede trascender en la vida diaria. Es por esto que toma relevancia el sugerir estrategias que prevengan la manifestación del daño cerebral perinatal en la conducta que se irá desarrollando con la maduración del paciente prematuro.

Plasticidad cerebral y los periodos críticos del aprendizaje

La plasticidad es una propiedad intrínseca del SNC que se conserva a lo largo de la vida, lo cual permite que el cerebro sea moldeado por los cambios ambientales y la experiencia (que permite modificaciones estructurales y fisiológicas), lo que constituye uno de los principales mecanismos para el aprendizaje, para los cambios en las entradas de los sistemas sensoriales, o en los blancos de sus conexiones aferentes. Estos hechos pueden ser demostrables a nivel anatómico, fisiológico, del comportamiento, e inclusive en los niveles celular y molecular (Pascual-Leone, y otros 2005).

Esta propiedad plástica no es un estado ocasional que se presenta de vez en vez, más bien es el estado permanente en el que el SNC se encuentra. La plasticidad no siempre se refleja en cambios conductuales perceptibles, sino que a veces son demostrados solo bajo condiciones específicas de evaluación, lo que implica que a veces los cambios plásticos no sean observables en modificaciones de la conducta.

Bavelier y Neville (2002) definen a la neuroplasticidad como *“la capacidad del sistema nervioso de modificar su organización. Estos cambios pueden ocurrir como consecuencia de muchos eventos, incluyendo: el desarrollo y maduración normal del organismo, la adquisición de nuevas habilidades (aprendizaje) en los organismos inmaduros y maduros, después de un daño al sistema nervioso y como resultado de la privación sensorial”*.

Cuando se presenta un daño al sistema nervioso, puede que se presente la pérdida de un comportamiento adquirido previamente, o bien en los periodos más tempranos, existe el riesgo que se encuentre afectado en las etapas iniciales de su desarrollo. Por medio de mecanismos plásticos, el SNC puede rescatar las conductas que normalmente se encuentran reprimidas en el cerebro sano, auxiliarse de áreas vecinas para el control de la función perdida, o puede permitir la aparición de nuevas conductas para el individuo.

El aprendizaje y adquisición de nuevas habilidades tiene dos procesos: el reforzamiento rápido de rutas pre-establecidas; y la posterior formación de nuevas vías de comunicación neuronal. Las conexiones pre-existentes son aquellas que aparecen como resultado del desarrollo neural genéticamente programado, los agentes reforzadores de estas conexiones son las influencias ambientales, las aferencias sensoriales y las respuestas conductuales; el reforzamiento de estas conexiones es necesario para la consecución del segundo proceso, la formación de nuevas vías (Pascual-Leone, Nguyet, y otros 1995, A. Pascual-Leone 1996).

En el caso de una lesión cerebral, la primera fase de la reorganización es la recuperación espontánea, la cual probablemente puede ser resultado de la resolución de la disfunción transitoria del tejido en la periferia de la lesión, o de los cambios en las propiedades (excitabilidad, el tamaño del campo receptivo y propiedad de los canales) de los circuitos neuronales adyacentes al lugar lesionado (Eysel 1997). Después de esta primera fase, otros estudios han observado que el entrenamiento intensivo puede potenciar esta recuperación, a través del reclutamiento de los circuitos potencialmente intactos, pero de bajo rendimiento hasta ese momento (Kasten, Poggel y Sabel 2000, Sabel y Kasten 2000).

En esta propiedad se fundamentan los programas de tratamiento precoz y es la base de la terapia habilitatoria (Barrera-Reséndiz 2010). La plasticidad por su relación dinámica con factores externos, permite que la experiencia module los acontecimientos que puedan modificar su estado. La presencia de los mecanismos más poderosos de la plasticidad durante el desarrollo temprano, supone que la recuperación del daño cerebral es más efectiva en las lesiones tempranas que en aquellas lesiones que se dan de manera tardía (Guzzeta, y otros 2010).

De las primeras evidencias de alteración precoz en la organización de la corteza cerebral y que lleva a la atrofia provocada por la privación sensorial está el trabajo de Hubel, Wiesel & LeVay (1977) donde se demostró que la oclusión de un ojo en monos recién nacidos (2 semanas de vida) modifica la arquitectura de las columnas de dominancia ocular en la corteza occipital, analizada 18 meses más tarde. En la

arquitectura normal de la corteza visual alternan columnas de igual ancho correspondientes a uno y otro ojo; sin embargo, con la oclusión de un ojo, las bandas más anchas corresponden a las terminales de los axones aferentes que transportan señales del ojo no ocluido, mientras que las bandas más delgadas y atróficas, corresponden al ojo ocluido.

Los estudios de Goldman-Rakic (1980) permitieron señalar la importancia de la plasticidad neuronal y la reorganización cortical (y de sus conexiones) con la implicación en la recuperación de funciones tras una lesión cerebral precoz. Se realizaron estos experimentos en monos en gestación, a quienes se les hizo una resección de la corteza frontal dorso lateral y se les permitió la continuidad del desarrollo intrauterino hasta el nacimiento.

El sacrificio se realizó a los 2.5 años de vida y encontraron: alteraciones en la configuración externa del cerebro, con surcos ectópicos en las regiones frontales, temporales y occipitales, además de que se respetaron las circunvoluciones perirrolándicas y hubo reordenamiento de las conexiones neuronales centrales (tálamo-corticales y córtico - estriadas). No se observaron pérdidas neuronales en el tálamo y el hecho de que sobrevivieran las neuronas talámicas después de la resección de su corteza "diana" sugiere que encontraron otro "blanco" sináptico, ya que las neuronas que no establecen sinapsis funcionales habitualmente degeneran.

Dentro de las evidencias para observar la influencia de la estimulación sensorial en la reorganización somatotópica de la corteza cerebral se encuentran los trabajos de (Merzenich, y otros 1983), quienes reportaron los resultados del experimento en monos, a los que se les seccionó el nervio mediano en la mano y se observó (meses después) que las áreas 3b y 1 (territorio previamente perteneciente al mediano) de la corteza sensitiva primaria la habían ocupado áreas vecinas correspondientes a la inervación dorsal de la mano, por lo cual había una modificación somatotópica debido a una competencia por territorio cortical, basada en la práctica y el entrenamiento.

En ese mismo estudio, también reportaron una considerable variación en el mapa cortical encontrado entre dos sujetos sanos de la misma especie, lo cual atribuyeron a

la experiencia individual a lo largo de su vida. Para demostrar esta hipótesis, entrenaron monos en la tarea de presionar un disco rotatorio para obtener alimento, esto solo lo podían hacer con los dedos medios de la mano, después de varios ensayos exploraron la corteza motora correspondiente a los dedos medios de la mano y observaron que se expandía de manera considerable.

Estos trabajos de Merzenich refieren que la experiencia y el entrenamiento motor (que son la base de los tratamientos terapéuticos) pueden modificar la organización somatotópica de la corteza cerebral y favorecer la recuperación funcional. Aunado a esto, es importante señalar que la combinación de la modificación somatotópica y el periodo de mayor plasticidad cerebral durante los primeros meses postnatales favorecen en mayor medida el objetivo de minimizar secuelas del daño cerebral.

Otros estudios sugieren que los estímulos de diferente origen sensorial afectan varias modalidades en la representación cortical, dicho de otra manera, la estimulación sensorial puede afectar diferentes áreas de la corteza cerebral, no solamente la corteza de proyección específica. O'Leary (1989) describió manipulaciones experimentales lesionando la corteza visual en el hurón, en el que las aferencias visuales se redirigen a la corteza auditiva primaria o a la somato sensitiva. Estas aferencias no solo encuentran camino hacia estas cortezas primarias, sino que éstas desarrollan algunas propiedades de procesamiento informativo que son propias de la visual. El trabajo sugiere que la naturaleza de las aferencias talámicas es lo que determina el tipo de representación que va a cumplir la corteza que las recibe y es posible, por lo tanto, que influya también en la organización de sus circuitos internos.

Estudios en humanos (magneto encefalografía, potenciales relacionados a eventos, tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética funcional y estimulación magnética transcraneal) han demostrado que las áreas visuales (Büchel, y otros 1998, Finney, Fine y Dobkins 2001) están activas durante el procesamiento somato sensorial en el ciego y las áreas auditivas (Wanet-Defalque, y otros 1988, Nishimura, y otros 1999) están activas durante el procesamiento visual y somato sensorial en sordos.

Estos hallazgos tienen un significado importante para explicar algunos mecanismos de recuperación de funciones, después de un daño cerebral perinatal o de naturaleza temprana en el desarrollo, y que son posibles debido a la característica plástica de la corteza. Con esto se puede fundamentar, que la estimulación multisensorial proveerá de herramientas de manera global al SN para modificar su organización y prevenir la aparición de secuelas posteriormente, ya que la estimulación ejercerá activación en diferentes áreas corticales.

También se ha estudiado la influencia del ambiente enriquecido y la estimulación táctil en la plasticidad cerebral. Algunos autores han reportado que el nivel de estimulación proporcionado por la madre influye en la estructura y función del hipocampo, afectan moléculas esenciales para la plasticidad como la Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) y receptores NMDA. De manera conductual también se observa un mejor comportamiento en la conducta exploratoria, reacción a la novedad, aprendizaje y memoria espacial, además de un mayor nivel en los receptores de glucocorticoides en el hipocampo (Liu, y otros 2000, Champagne y Curley 2009).

Por otra parte, se han observado los efectos negativos de la privación de la estimulación táctil, donde se reporta que el crecimiento y desarrollo, secreción de la hormona de crecimiento y la expresión de BDNF y sinaptosina se ven disminuidos por la separación de las madres, y que se ven recuperadas cuando se presenta nuevamente la estimulación táctil en las crías (Shanberg y Field 1987, Burton, y otros 2007, Chatterjee, y otros 2007).

Los trabajos de estimulación táctil (Shanberg y Field 1987) y ambiente multisensorial enriquecido (Vickers, y otros 2004) que se han realizado en recién nacidos prematuros, reportan que estos recién nacidos con tratamiento tienen una ganancia de peso mayor y más rápida, además del nivel de cortisol más bajo, cuando son comparados con aquellos prematuros que no recibieron este tipo de estimulación.

En otro trabajo (Guzzeta, y otros 2010), los autores señalan que la estimulación táctil favorece el desarrollo cerebral. Esta hipótesis (la estimulación táctil favorece el desarrollo cerebral en los lactantes) fue explorada en prematuros tratados con masaje

tres veces al día durante diez días. Se observó en estos niños que el masaje acelera la maduración de la actividad electroencefalográfica y de la función visual, principalmente la agudeza visual. Se encontraron también niveles altos en sangre de la hormona *insulin-like growth factor -1* (IGF-1), la cual juega un papel importante en el crecimiento. Se hizo la exploración también en crías de rata, donde se observó también la maduración de la función visual e incremento de los niveles de IGF-1 en varias regiones de la corteza cerebral. Los autores concluyeron que el masaje tiene influencia sobre el desarrollo cerebral y sugirieron que sus efectos son mediados por factores endógenos específicos como el IGF-1.

Como ya se había comentado anteriormente, cuando existe una lesión en el SN, éste puede reaccionar a corto plazo de diferentes maneras: por mecanismos mediados por la reabsorción del edema adyacente a la lesión y del tejido necrosado; por la mejoría en la irrigación local debido a la apertura de circulación colateral y por el probable desenmascaramiento de sinapsis latentes (Hernández-Muela, Mulas y Mattos 2004).

Los cambios estructurales (y funcionales) dependen de varios mecanismos intrínsecos como lo son: crecimiento y expresión de dendritas para generar nuevas sinapsis; reorganización funcional de la propia zona dañada, esto es, cambiar la naturaleza de su función pre-programada genéticamente. También se ha propuesto que auxiliándose de las zonas adyacentes y/o contralaterales se reorganiza la corteza, probablemente por desinhibición de vías y circuitos redundantes (Levin y Grafman 2000).

Los sistemas de neurotransmisión juegan un papel importante en la plasticidad neuronal. Se ha reportado, que el sistema serotoninérgico (principalmente el receptor 5 HT_{2A}) está implicado en la formación y mantenimiento de nuevas sinapsis; el sistema gabaérgico, cuando es inhibido, precede al desenmascaramiento de sinapsis silenciosas y la consolidación de vías alternativas vecinas o contralaterales; mientras que el sistema NMDA (receptor para glutamato) está implicado en la facilitación intracortical, y su inhibición es capaz de bloquear la capacidad plástica de la corteza (Hernández-Muela, Mulas y Mattos 2004).

Estos cambios neuronales tienen ciertas particularidades, una de ellas es el tiempo de aparición: plasticidad de aparición rápida (PAR) y plasticidad de aparición tardía (PAT). La PAR se debe a los cambios inducidos, en corteza motora principalmente, que son facilitados o dependientes de la activación motora, se basa en el desenmascaramiento de sinapsis latentes y depende principalmente de la inhibición del sistema gabaérgico (Ziemann, y otros 2001). En la PAT, la mayoría de las ocasiones aparecen nuevas vías motoras en el hemisferio sano, y se proyectan de manera ipsilateral y bilateral para generar la recuperación funcional; como producto de la potenciación sináptica a largo plazo, se observa la regeneración axonal y la ramificación dendrítica (Chen, Cohen y Hallett 2002).

La capacidad de modificación de los circuitos neuronales está presente en todas las edades, aunque va declinando a lo largo del tiempo. Depende de dos factores fundamentalmente: 1) la genética (procesos intrínsecos que permiten la construcción de los primeros circuitos) y 2) la experiencia (aprendizaje que influye en el desarrollo y la función cerebral). Este último factor, el aprendizaje dependiente de la experiencia, es una influencia mediada por la estimulación que recibe el cerebro en desarrollo y es más relevante en determinados periodos de tiempo.

El SN de los humanos, se adapta a circunstancias particulares del medio ambiente a través de la influencia que éste ejerce sobre él, estos factores ambientales son vitales para la vida temprana, particularmente durante los periodos críticos. A pesar de que estos varían ampliamente en su duración, comparten algunas propiedades básicas.

Los periodos críticos sensibles al aprendizaje, son una ventana de tiempo en el cual un comportamiento dado es especialmente susceptible a las influencias ambientales específicas (experiencia) para la conducta, y requiere de ellas para desarrollarse normalmente. La importancia de intervenir de manera precoz en el desarrollo adecuado de determinado aprendizaje, radica en que una vez que este periodo de tiempo ha concluido, la capacidad para modificar la conducta declina gradualmente sin importar cuál sea el grado de práctica o tiempo de exposición (Purves, y otros 2007).

Los periodos críticos para las diferentes conductas son muy variados, tenemos así que para las habilidades sensitivas, motoras y cognitivas, son muy prolongados y poco definidos. Trabajos iniciales (Hubel y Wiesel 1970, Hubel, Wiesel y LeVay 1977) demostraron que la privación de la experiencia visual normal durante un periodo determinado de la vida postnatal temprana, alteraba de manera permanente e irreversible las conexiones neuronales de la corteza visual.

En un trabajo experimental con ratas (Sala-Catalá, y otros 2007) se observó que el movimiento restringido durante los primeros días de desarrollo (20-40) produce una disminución significativa de las espinas apicales de la capa V de las neuronas piramidales, cuando se provocó la estimulación del movimiento, existió una recuperación gradual en el número de espinas alcanzando valores de normalidad a los 80 días más rápidamente en la corteza motora que en la sensorial. Sin embargo, cuando la restricción duró 80 días con posterior estimulación motora, la recuperación no fue completa a los 120 días. Los autores concluyeron que la recuperación en el número de espinas dendríticas es dependiente del tiempo de estimulación.

Para la adquisición del lenguaje son vitales los primeros meses y la experiencia lingüística que en ellos exista. La necesidad de percepción y práctica del lenguaje durante un periodo crítico se hace evidente en estudios sobre la adquisición del lenguaje en niños sordos. El grueso de la población comienza a producir sonidos similares al habla (balbuceo) alrededor de los 7 meses, mientras que los lactantes con sordera congénita muestran un déficit evidente en sus primeras vocalizaciones, sin embargo, si son expuestos al lenguaje de señas desde una edad temprana (6 meses), comienzan con la comunicación con sus manos alrededor de los 12-14 meses, lo que significa que, sin tener en cuenta la modalidad, la experiencia temprana forma la conducta lingüística (Petitto y Marentette 1991).

Además se ha descrito que niños que adquirieron el habla pero que perdieron la audición antes de la pubertad también sufren una declinación importante en el lenguaje hablado, se presume que pierden la oportunidad de la retroalimentación durante las etapas finales del periodo crítico para la adquisición del lenguaje para perfeccionar su lenguaje al escucharse a sí mismos (Purves, y otros 2007).

La conducta motora también tiene sus periodos críticos, dentro de los primeros 12-15 meses de edad se consolida la independencia motriz. El periodo crítico para el control cefálico es durante los primeros 4 meses, para la verticalización del tronco e inicio de la destreza manual entre los 3-6 meses, para la locomoción en patrón de arrastre y gateo entre los meses 7-11 y para la marcha independiente entre los 10-15 meses (Gesell y Amatruda 1947, Doman, Doman y Hagy 1996). Por lo que se hace necesaria la estimulación intensiva de estas conductas específicas durante este tiempo.

En resumen, los cambios celulares que se han estudiado en la plasticidad cerebral, permiten realizar las siguientes observaciones: a) La genética asegura que se presenten los esquemas básicos de un sistema funcional; b) estos mecanismos intrínsecos establecen un circuito general para la función; c) estos mecanismos ya existentes permiten efectuar modificaciones para adaptarse a los requerimientos individuales; d) la experiencia y el aprendizaje validan las conexiones iniciales al preservar, aumentar y/o adaptar la disposición original; e) cuando existen lesiones cerebrales estos mecanismos permiten adaptaciones que conducen a cambios anatómicos y conductuales; f) es probable que la declinación de la capacidad de modificación de las conexiones cerebrales sea la base celular de los periodos críticos en distintos sistemas (Purves, y otros 2007).

Diagnóstico temprano y tratamiento habilitatorio

La importancia de la detección temprana de anomalías en el desarrollo durante las primeras semanas postnatales es fundamental por dos razones: a) la función cerebral está en constante adaptación por la capacidad del SNC para modificar su organización con base a la experiencia (Rivas 2003); y b) se presume que en este periodo las alteraciones neurológicas no han sido instaladas totalmente en el desarrollo y su expresión no es definitiva, por lo tanto el recién nacido tiene muchas posibilidades de modificar su conducta empleando un programa intensivo de rehabilitación neurológica que permita atenuar el efecto nocivo del daño cerebral y llevar su desempeño psicomotriz lo más parecido a lo normal (Katona 1988, Doman, Doman y Hagy 1996).

La exploración física y conductual de los recién nacidos durante las primeras semanas después del nacimiento es muy importante para descartar alteraciones en el desarrollo. Pero esta exploración se dificulta ya que durante los primeros días, la conducta del recién nacido es muy limitada, por lo que es necesario hacer una exploración más detallada que evalúe y tome en cuenta diferentes características presentes en él, tales como: tono muscular, reflejos, posturas simétricas, atención visual y auditiva, entre otras, de acuerdo a su edad (corregida en el caso de los prematuros).

Se han descrito algunas alternativas de exploración del recién nacido y lactante para la valoración del estado madurativo del sistema nervioso, entre las cuales encontramos la evaluación neurológica propuesta por Amiel-Tison (2001), la cual tiene por objetivo la detección de anomalías en el desarrollo neuromotor a través de la revisión del tono activo y pasivo con diferentes maniobras. Otra valoración, desarrollada en México, es la EVANENE (2010), donde se toman diferentes aspectos de otras propuestas de valoración para determinar el estado madurativo del recién nacido.

Las alteraciones en el desarrollo durante las primeras semanas se pueden detectar en la conducta de los lactantes a través de una exploración en la ejecución de los movimientos característicos del humano, los cuales se encuentran genéticamente

programados para que el recién nacido los pueda realizar, como son: verticalización del tronco, patrones motores de arrastre y gateo, giros, movimientos posturales autónomos, marcha, etc. Se ha estudiado anteriormente a los niños con daño cerebral perinatal en la ejecución de estos patrones de movimiento, de manera que cuando presentan anomalías en su ejecución llegan a desencadenar posteriormente problemas motrices (Katona 1988, 1989, Gardner, Karmel y Freeland 2001, Berényi, y otros 2011).

Una característica particular del daño cerebral en las primeras semanas es la alteración en el tono muscular, lo que provoca limitaciones en su capacidad de movimiento. Un tono muscular anormal genera posturas inadecuadas y como consecuencia alteraciones del movimiento; por lo tanto, el tono muscular inadecuado tiene como resultado dificultades para mantener la postura y el equilibrio necesarios en la independencia motriz; de esta manera, cuando el niño con lesión cerebral intenta moverse, presenta dificultades porque su tono muscular es inadecuado (muy alto o demasiado bajo). Se trata, entonces, de un trastorno sensorio motor en donde deberá inhibirse el tono muscular anormal y facilitarse los movimientos y sensaciones normales (Bobath 1982).

Para la identificación de las anomalías en la conducta de los recién nacidos, y el aprovechamiento de los periodos sensibles de aprendizaje para favorecer el neurodesarrollo, se han utilizado diferentes métodos de abordaje terapéutico. Entre los métodos más utilizados y referidos en la literatura se encuentran las técnicas: Bobath, Vojta, Kabat, Doman-Delacato, Katona, entre otros. Es de relevancia señalar que la mayoría de ellos (exceptuando a Katona) se han utilizado principalmente como técnicas de rehabilitación, una vez que las anomalías conductuales ya son evidentes.

De las técnicas mencionadas anteriormente, son muy pocos los métodos que han sido sometidos a estudios de investigación científica, y uno de los más citados es el método Bobath (también llamado tratamiento de neurodesarrollo), utilizado principalmente en el tratamiento de niños con parálisis cerebral y adultos con infartos cerebrales. El método Bobath basa su terapia en los principios del movimiento, como son: inhibición de

reflejos anormales, normalización de tono muscular, modificación de posturas incorrectas y generación de patrones de movimiento normales, de esta manera se pretende incrementar la habilidad motriz (Bobath 1982, Lennon, Baxter y Ashburn 2001).

El control de la postura se logra inhibiendo los patrones de la actividad refleja anormal al estimular patrones motores normales, y estos se obtienen como respuestas automáticas a manipulación específica. Con el control de la postura correcta se prepara al niño para una mayor variedad de habilidades motoras, lo cual va a permitir aumentar la capacidad de los niños para moverse y funcionar de manera normal (Bobath 1982, Muzaber y Schapira 1998).

La experiencia motriz necesita que otras áreas se involucren, por lo tanto el concepto de habilitación que maneja la técnica de neurodesarrollo Bobath, toma en cuenta la relación entre el complejo patrón del control del movimiento y las diferentes entradas de información sensoriales, esto con el fin de que la estimulación sea global, entendiendo al sujeto como algo complejo en todos los sentidos: motriz, cognitivo, social, conductual, etc. (Bobath 1982, Muzaber y Schapira 1998, Lennon, Baxter y Ashburn 2001).

A lo largo de los años, esta visión de la técnica ha ido evolucionando, de manera que se fue adaptando el concepto y se ha desarrollado la técnica de tratamiento precoz de los lactantes bajo el concepto Bobath. El objetivo primordial de *“la inhibición de los reflejos anormales y espasticidad para la facilitación de las posturas y movimiento normal”* ha cambiado a la *“función de optimizar el desempeño motor”* (Howle 2004).

En el estudio de Smedal y cols. (2006), los pacientes con esclerosis múltiple y con problemas de balanceo e inicio de marcha, fueron valorados al inicio del tratamiento, durante el mismo, inmediatamente después de concluido y dos meses después de finalizado con la escala de balance de Berg y la evaluación visual del inicio de la marcha de Rivermead. El tratamiento se llevó a cabo durante tres semanas, una hora por día durante cinco días a la semana. Los autores reportan mejoría progresiva en

cada una de las evaluaciones con lo cual concluyen que el balanceo y el inicio de la marcha pueden mejorarse con la terapia.

Huseyinsinoglu, Ozdincler, & Krespi (2012) reportan en su ensayo clínico aleatorizado que los beneficios en los pacientes tratados con terapia Bobath tienen mejoría en la capacidad funcional con respecto a las evaluaciones antes del tratamiento. En otro grupo de pacientes se utilizó la terapia de movimiento inducido por restricción, obteniendo mejores resultados que en el grupo con tratamiento Bobath en la calidad del movimiento ($p=0.01$). Es transcendental señalar que el grupo con tratamiento Bobath, en promedio trabajaron una hora diaria durante 10 días, mientras que en el grupo con restricción del movimiento trabajaron tres horas diarias durante la misma cantidad de días. A pesar de la diferencia (20 horas) en horas de tratamiento, la terapia Bobath logró mejoría en el desempeño motor de los pacientes.

En otro estudio (Mikolajewska 2013), 60 pacientes adultos (edad 42-87 años, $m=65.7$) con evento vascular isquémico fueron tratados en 10 sesiones de 30 minutos de terapia Bobath, básicamente en entrenamiento de la marcha. Los resultados mostraron que 39 (65%) de los participantes mejoraron en velocidad y cadencia ($p=0.001$; $p=0.004$ respectivamente) y en 50 (83.3%) se vió mejorada la longitud de la zancada ($p=0.004$). Los autores concluyeron que el tratamiento bajo el concepto Bobath funciona en la reeducación de la marcha.

En los últimos años ha continuado la discusión acerca del alcance en la efectividad de la terapia Bobath. En la revisión de Kollen y cols. (2009) se expone que a pesar de que existe evidencia de que los pacientes con antecedente de evento vascular cerebral mejoran después del tratamiento terapéutico, no se logra la normalidad en las conductas perdidas. Sugieren que se debe hacer la investigación con grupos más homogéneos. Esto es particularmente complicado, debido a que esta es una variable imposible de controlar. Refieren además grupos sin tratamiento, lo cual va en contra de los acuerdos de Helsinki.

Mencionan además, que en todos los estudios en los que se ha comparado el concepto Bobath con otras alternativas terapéuticas, no existe evidencia suficiente para asegurar

que una es mejor que la otra, los pacientes mejoran al final de la intervención con respecto a las evaluaciones iniciales. Dependiendo de las escalas de evaluación que se utilicen, en algunas variables un tratamiento es mejor que el otro, pero aun así los resultados no son sólidos.

Un ejemplo de lo anterior está en el trabajo de Kim, Kwak, Park, & Cho (2012), en el cual trataron a 28 pacientes adultos con parálisis cerebral con dos tratamientos alternativos: estimulación auditiva rítmica (n=15) y con técnica Bobath (n=13) durante nueve sesiones de treinta minutos (tres por semana). Al final del tratamiento, los pacientes fueron evaluados y mostraron mejoría dependiendo de los parámetros que entrenaron. Los pacientes tratados con la estimulación auditiva rítmica mejoraron en las variables rítmicas (cadencia, velocidad, longitud de la zancada, longitud del paso), mientras que los pacientes tratados con Bobath mejoraron en la estabilidad de la marcha. De acuerdo con los autores, la clave para encontrar mejoría es determinar en un inicio lo que se quiere mejorar en el paciente y a partir de ello escoger la técnica terapéutica.

Otra alternativa terapéutica que se utiliza en el tratamiento de daño cerebral perinatal es el método de neurohabilitación Katona (1988, 1989), la cual tiene dos tareas importantes: diagnosticar de manera temprana alteraciones en el desarrollo; y ofrecer terapia habilitatoria con la finalidad de atenuar o evitar la manifestación conductual de éstas.

Las bases sobre las que se ha desarrollado este método son: 1) la plasticidad del sistema nervioso inmaduro y el desarrollo sensorio motriz dependiente de la experiencia; 2) el entrenamiento intensivo de patrones de movimiento que activan diferentes estructuras cerebrales, vías de comunicación y sistemas que se encargan del control del movimiento; y 3) la participación del núcleo familiar (Katona 1988, 1989, Porrás-Katz y Harmony 2007, Barrera-Reséndiz 2010).

Esta técnica tiene como prioridad el abordaje inmediato en recién nacidos con daño cerebral perinatal durante las primeras semanas postnatales, ya que el cerebro no detiene su proceso de maduración gradual lo cual le da la posibilidad de habilitar al SN

y minimizar la expresión conductual de lesiones cerebrales. La terapia debe iniciarse de manera inmediata al nacimiento, o al alta hospitalaria, para así aprovechar la organización transitoria y el cambio constante del encéfalo durante los primeros meses de vida extrauterina.

La repetición intensiva de los patrones sensorios motrices, es un entrenamiento que permitirá crear una nueva representación cortical del movimiento que ha sido modificada por la lesión cerebral. Entre mayor sea el tiempo de entrenamiento de patrones de movimiento normales, se incrementa la probabilidad de normalizar el tono muscular y las posturas, de manera general la motricidad del niño (Katona y Berenyi 1992, 2001).

Los patrones sensorio motrices de movimiento propuestos para la evaluación y el tratamiento, son un grupo de conductas complejas, congénitas, no reflejas, propias del ser humano, que ejercen estímulos sobre los músculos del cuello, tronco y extremidades para regular el tono muscular y corregir movimientos anormales, además de que también se estimula la atención, a través de la relación que se establece entre los sistemas visual, auditivo, vestibular, y formación reticular durante la activación de estos patrones (Katona 1989, Porras-Kattz y Harmony 2007).

En un estudio de Karmel, Gardner, Katona & Berenyi (1986), se observó que si se inicia la terapia neurohabilitatoria antes de los 3 meses los resultados son más favorables que iniciándola posteriormente (después de los 6 meses). En una muestra de 400 niños que iniciaron la terapia antes de los 3 meses, a la edad entre 16-24 meses el 45% de la población había normalizado su motricidad y eran completamente independientes; 22% necesitó continuar con terapia durante 2 años más y el 33% no mejoró durante todo el tiempo de evaluación (48 meses). Del grupo que continuó con la terapia dos años más el 75% normalizó su conducta motriz, mientras que el 25% presentó secuelas motrices no incapacitantes.

En la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, en una tesis de maestría (Barrera-Reséndiz 2007), se demostró que la técnica de neurohabilitación induce mejoría significativa en el desempeño psicomotriz ($p=0.025$) y en el desempeño mental

($p=0.01$) evaluados con la prueba de desarrollo infantil Bayley, en lactantes expuestos a factores para daño neurológico como prematuridad y asfixia. Se concluyó, además, que la normalización de la conducta depende de muchos factores, como son: grado de la lesión y ubicación de la lesión, intensidad y momento en el que se inicia el trabajo terapéutico, etc.; además de que está estrechamente relacionada con el desarrollo del cuerpo calloso.

Estos ensayos experimentales, permiten sacar las siguientes conclusiones:

- a) Un alto porcentaje (45%) de los lactantes con síntomas para desarrollar parálisis cerebral sometidos a la terapia, se incorporan gradualmente al desarrollo motriz normal y no necesitan rehabilitación en años posteriores;
- b) Un porcentaje menor (22%) de estos lactantes tratados necesita terapia de rehabilitación en años posteriores y gradualmente normaliza su conducta motriz, algunos de ellos logran cierto grado de independencia con secuelas motrices;
- c) 33% no logra recuperarse;
- d) Cuanto más temprano se inicie el programa de habilitación neurológica, existen más probabilidades de alcanzar el desarrollo motriz normal a edad más temprana.

Estas dos técnicas terapéuticas, Katona y Bobath, han demostrado que son eficientes en la habilitación y rehabilitación funcional del daño cerebral respectivamente. Como se ha mencionado, el tratamiento neurohabilitatorio se utiliza durante los primeros meses postnatales y el tratamiento rehabilitatorio en edad adulta. Dentro de las similitudes que podemos encontrar entre estos dos métodos podemos mencionar: 1) La estimulación de los sistemas vestibular y propioceptivo al realizar la terapia; 2) El principal ejecutor de la terapia es la familia; 3) Los objetivos primordiales son la corrección del tono muscular, de las posturas y de los movimientos complejos anormales.

Las diferencias más significativas entre estos dos métodos son básicamente la forma de abordaje para la consecución de sus objetivos. La terapia de neurodesarrollo Bobath

pretende alcanzarlos a través de: a) inhibición de patrones reflejos anormales; b) estimulación de posturas normales con manipulación específica; c) entrenamiento de patrones de movimiento normales. El concepto neurohabilitación Katona pretende lograr la normalidad de la conducta motriz a través de: a) estimulación intensiva de patrones sensorio motrices propios del ser humano; b) estimulación secuencial del desarrollo (control cefálico, control de los músculos axiales, cambios de posturas, coordinación viso manual, arrastre, gateo, marcha, etc.), c) estimulación de los sistemas visual y auditivo como complemento.

Desarrollo del cuerpo calloso y la recuperación funcional

El cuerpo calloso (CC) es un haz masivo de fibras que forma esta gran comisura de la sustancia blanca, conecta a los dos hemisferios cerebrales y se puede observar en los cortes sagitales más mediales en las imágenes de resonancia magnética (IRM). Suele dividirse en tres partes principalmente, la curva que se forma en la parte anterior se denomina rostro o rodilla, la continuación es el cuerpo y la porción posterior que generalmente es gruesa se denomina esplenio.

Las funciones del CC son integrar y coordinar la actividad de los dos hemisferios, ya que la mayor parte de la corteza cerebral se conecta con sus contrapartes en el hemisferio opuesto mediante los axones que cruzan formando el CC (Waxman 2004, Afifi y Bergman 2006). El CC está bien organizado topográficamente, en relación con las áreas corticales que se conectan entre sí a través de esta comisura. El rostro o rodilla conecta principalmente a la corteza prefrontal, las fibras que forman el cuerpo interconectan principalmente a las regiones motora, somato sensorial y auditiva, mientras por la porción del esplenio cruzan fibras que interconectan a las cortezas temporal, parietal y occipital (Innocenti 1994).

El desarrollo del CC se inicia desde las semanas limítrofes entre el primero y segundo trimestre, y se puede distinguir aproximadamente en las semanas 11-12 de gestación (Rakic y Yakovlev 1968). Los axones de las neuronas del subplato y del plato cortical (principalmente de lo que será la capa cortical III) forman el CC (Koester y O'Leary 1994, Deng y Elberger 2001). Es muy importante señalar que cualquier alteración que se presente durante el desarrollo del plato comisural, subplato y plato cortical va a repercutir directamente en el desarrollo del CC, que puede provocar disgenesia o agenesia del mismo.

Las lesiones cerebrales perinatales (infartos cerebrales, atrofia cortical, hipertrofia, cambios sinápticos y gliosis reactiva) no son estáticas, sino por el contrario, se encuentran en un proceso continuo que seguirá afectando el desarrollo estructural y

funcional del cerebro, lo cual repercutirá en la maduración neurológica del sujeto afectado (Donkelaar, y otros 2006).

Estas afectaciones pueden desencadenar malformaciones del CC, que pueden ser: completa (agenesia), formado parcialmente (hipogenesia), de una manera defectuosa (disgenesia), o por muy pocos axones (hipoplasia). Las alteraciones pueden ser consecuencia por afectación en: el plato comisural, agenesia o destrucción total de las neuronas de la capa cortical III, o a un daño severo en la sustancia blanca durante la mitad del segundo trimestre de gestación (Barkovich 2003).

El interés en el estudio del desarrollo del CC en los recién nacidos pre término, es porque es la estructura de sustancia blanca más grande que conecta a los hemisferios cerebrales y el tamaño de su grosor está bien relacionado con lesiones en sustancia blanca (Achiron y Achiron 2001) y con alteraciones motrices y cognitivas (Anderson, y otros 2005).

El crecimiento del CC durante el primer año de vida es un componente importante en el desarrollo. Existen evidencias de que el CC es una estructura con tasa de crecimiento más o menos lineal (0.020-0.027 cm/día) de la semana 20–40 de gestación (Malinge y Zakut 1993), mientras que en niños nacidos de manera prematura este crecimiento se ve disminuido hasta en un 50% en promedio (.011 cm/día) (Anderson, y otros 2005).

Anderson y su grupo (2005) también reportan que los valores de la longitud del CC a lo largo y ancho, así como de su área, obtenidos a la edad correspondiente al término (40 semanas de edad corregida) se correlacionan con las puntuaciones obtenidas en el MDI y PDI del Bayley a los dos años de edad. En el estudio, los niños pretérmino presentaban valores de CC menores a los niños del grupo control, así como también su desempeño cognitivo y motor valorado por las puntuaciones MDI y PDI era menor a los 2 años de edad que los del grupo control.

Otros estudios (Panigrahy, y otros 2005, Nosarti, y otros 2004, Rademaker, y otros 2004) sugieren también que la comunicación interhemisférica juega un papel muy importante en el desarrollo psicomotriz, señalan particularmente una correlación entre

el grosor, la longitud y el volumen total de CC con el desempeño motor, en sujetos que han sufrido algún tipo de daño cerebral.

En el estudio de Panigrahy y otros (2005), se observó correlación entre las mediciones de la longitud y el ancho del CC con el desarrollo de la motricidad de 70 sujetos diagnosticados con parálisis cerebral. Se indica que el grosor de la parte medial del CC, medido en imágenes de resonancia magnética (IRM), está directamente relacionado con el desempeño motriz, no así el grosor de la rodilla y el esplenio. Los sujetos que presentaron parálisis cerebral mostraron valores menores en el grosor de la parte medial del CC y en la calificación de desempeño motor a los encontrados en sujetos que presentaban problemas motrices menores, como son las alteraciones de tono muscular sin impedimento de la movilidad.

En el trabajo de Nosarti y otros (2004) se concluyó que el desarrollo del CC es importante en las funciones cognitivas. El trabajo tuvo una muestra de 72 adolescentes con antecedente de prematuridad (menos de 33 SG) y 51 que nacieron a término (control), a quienes se les hicieron estudios de RM y pruebas neuropsicológicas (WISC-R). Se encontró que en los sujetos que fueron prematuros, el volumen total del CC era menor (7.5%, $p=0.015$) con respecto al del grupo control, principalmente en la parte medial posterior (14.7%, $p=0.0001$) y posterior (11.6%, $p=0.029$). En las evaluaciones neuropsicológicas las puntuaciones fueron significativamente inferiores, principalmente en la capacidad verbal, lo que se correlaciona con la afectación en el desarrollo del CC posterior.

Rademaker y otros (2004) realizaron un trabajo para determinar la relación entre el tamaño del CC y el desempeño motriz en sujetos prematuros (\leq a 32 SG y peso menor a 1500 g) que habían desarrollado parálisis cerebral ($n=15$) y los prematuros que no desarrollaron PC ($n=189$). Se realizaron las mediciones de CC por IRM y las evaluaciones de desempeño motriz a la edad de 7-8 años, y se compararon con sujetos control (término y sin daño neurológico, $n=21$). Se encontró que el volumen total de CC era significativamente ($p < 0.0001$) menor en los sujetos prematuros (338 mm^2) que habían desarrollado PC que en los controles (422 mm^2). Se reportaron también

diferencias ($p < 0.0001$) en el volumen total del CC entre prematuros que no desarrollaron PC y aquellos que la desarrollaron. En los resultados de la prueba de desempeño motriz se pudo observar que en los niños control las puntuaciones eran mejores que en los prematuros (con y sin PC).

En un trabajo previo (Barrera-Reséndiz 2007), se observó que el desempeño motor y cognitivo está directamente relacionado con el desarrollo de CC. En evaluaciones realizadas a los 12 meses de edad corregida, se pudo observar que cuando el desarrollo motor, evaluado con la escala de desarrollo Bayley, es categorizado con retraso significativo, el volumen del CC es en promedio de 2.41 cm^3 , cuando la evaluación está dentro de la categoría retraso moderado, el promedio del volumen del CC es 3.1 cm^3 ; y cuando es categorizado dentro de los parámetros normales el volumen es 5.62 cm^3 .

Justificación

La prematuridad es un factor de riesgo importante para desarrollar daño cerebral perinatal, tan solo en México la cifra de nacimientos pre término es alta y diversa de acuerdo al lugar del reporte, por ejemplo, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reporta una incidencia del 8% (del 2.8% - 16.6% en Sonora e Hidalgo respectivamente) (González 2005) de los recién nacidos vivos. La inmadurez en que se encuentran las diferentes estructuras y sistemas, hace más vulnerable al organismo para que agentes nocivos al desarrollo interfieran en éste, obstaculicen y alteren su curso normal. Además, el parto prematuro no es un factor aislado, generalmente se acompaña de otros factores de riesgo que pueden ocasionar lesiones cerebrales durante este periodo de mayor vulnerabilidad, por lo que se puede llegar a alterar la conducta motora y la capacidad cognitiva en etapas posteriores.

Una de las patologías más comunes en la población de niños nacidos pre término es la lesión de sustancia blanca peri ventricular; que puede desencadenar diversas anomalías como: parálisis cerebral infantil, alteraciones en la conducta motriz no incapacitantes, problemas de visión, retraso en el lenguaje, problemas de atención y de aprendizaje, entre otras (Volpe 2008, 2009).

Cuando existe una lesión cerebral perinatal el SNC modifica su organización. Un hecho que ayuda enormemente a este reordenamiento para la habilitación funcional es el aprendizaje dependiente de la experiencia. El ambiente es la principal fuente de estimulación del SNC, de manera tal, que la estimulación motriz durante los primeros meses postnatales (aprovechando la plasticidad cerebral y el periodo más sensible de sinaptogénesis) fundamentada en un entrenamiento planeado (sistemático y secuencial), es una condición que puede utilizarse para modificar la organización cerebral y provocar conductas destinadas a la normalidad, o por lo menos minimizan las alteraciones que pueda desencadenar la lesión cerebral.

En los últimos años, tradicionalmente en los servicios de salud se ha priorizado la supervivencia de la población de prematuros, pero no se le ha dado la importancia al seguimiento en el desarrollo. Existen trabajos en los cuales se pone de manifiesto que

los prematuros presentan problemas motores (De Rose, y otros 2013), cognitivos (Ment, y otros 2003, AVECILLA RAMIREZ, y otros 2011) y sensoriales (Moreno Aguirre, Santiago Rodríguez, y otros 2010, Moreno Aguirre, Santiago Rodríguez, y otros 2012) posteriormente. Hasta la fecha, no hay un consenso que especifique el tipo de tratamiento a utilizar que pueda minimizar la aparición de estos problemas, la mayoría de las alternativas terapéuticas manejan a los niños cuando ya presentan la secuela del daño cerebral perinatal.

Entre las alternativas terapéuticas para tratar el daño cerebral perinatal se proponen dos métodos: metodología Bobath, propuesta principalmente en el tratamiento de la parálisis cerebral en niños, así como técnica rehabilitatoria para adultos con eventos vasculares cerebrales; por otra parte, metodología Katona; tratamiento habilitatorio utilizado con recién nacidos expuestos a factores de riesgo de daño cerebral perinatal; el cual es realizado de manera intensiva durante los primeros meses postnatales.

Hasta la fecha, los trabajos de tratamiento para el daño cerebral perinatal que se reportan en la literatura han sido realizados con pacientes mayores, no existe alguno que haya sido realizado con lactantes menores y además hayan tenido un seguimiento longitudinal tan largo. Asimismo no hay reportes de la comparación de técnicas terapéuticas en la prevención de las secuelas del daño cerebral perinatal. Es por eso que se propone este trabajo con estas dos alternativas de tratamiento: la metodología Bobath que ha sido utilizada de manera constante en pacientes con parálisis cerebral con buenos resultados de efectividad; y por otra parte la terapia neurorehabilitatoria que ha sido utilizada con resultados favorables en la disminución de la expresión de la lesión.

Planteamiento del problema

La disminución de la mortalidad neonatal ha generado un aumento en la morbilidad de los prematuros. La supervivencia de estos pacientes es el pilar de la medicina neonatal, sin embargo sigue faltando el seguimiento del desarrollo, el cual se hace necesario debido a los problemas que de manera habitual presentan posteriormente. Está bien estudiado que estos pueden ser del orden sensorial, motor y cognitivo.

Existen trabajos en la literatura que describen el tratamiento de las secuelas del daño cerebral perinatal, sin embargo, es importante remarcar que estos trabajos se han realizado con pacientes mayores, en quienes el periodo de mayor plasticidad cerebral ha pasado y por lo tanto hay que hacer un trabajo de rehabilitación. La efectividad de los tratamientos depende de varios factores, dentro de los cuales se encuentran el periodo de inicio del tratamiento y la intensidad de aplicación. El inicio del tratamiento, en las lesiones cerebrales, es fundamental por los mecanismos plásticos intrínsecos del sistema nervioso, mientras que la intensidad de la aplicación se fundamenta en la plasticidad dependiente de la experiencia.

Hay estudios que proponen a la terapia Katona como alternativa para minimizar las secuelas psicomotoras del daño cerebral perinatal, sin embargo no existen evidencias que comparen sus resultados con los de otra técnica terapéutica utilizada durante el periodo temprano. La terapia más referida en la literatura para el tratamiento del daño cerebral es la metodología Bobath. Otro de los factores que influyen en la habilitación y recuperación funcional es el desarrollo del cuerpo caloso. Se sabe que el desarrollo del CC se correlaciona positivamente con el desempeño psicomotor, así también el volumen de los ventrículos laterales se correlaciona de manera negativa, pero no existen referencias en las cuales se evalúe su desarrollo en lactantes sometidos a terapia neurohabilitatoria ni tampoco se ha realizado la comparación entre dos alternativas terapéuticas.

Objetivos

General:

- Comparar el desempeño motor y cognitivo, así como el desarrollo del cuerpo calloso de prematuros con daño cerebral perinatal tratados con diferentes terapias neurohabilitatorias.

Particulares:

- Comparar a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses de edad corregida (EC) el desempeño motor y mental en prematuros con daño cerebral perinatal, tratados con diferentes técnicas habilitatorias (Bobath y Katona) y un grupo control sano.
- Comparar a los 12, 18 y 24 meses de EC el desarrollo del cuerpo calloso en un grupo de prematuros con daño en sustancia blanca cerebral, tratados con diferentes técnicas habilitatorias (Bobath y Katona) y un grupo control sano.
- Comparar el tiempo de consolidación de los hits de desarrollo motor grueso en un grupo de prematuros con daño en sustancia blanca cerebral, tratados con diferentes técnicas habilitatorias (Bobath y Katona) y un grupo control sano.
- Correlacionar las puntuaciones del desempeño motriz, mental y el volumen del cuerpo calloso en las evaluaciones a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses de edad corregida.

Preguntas de Investigación

General

¿Qué diferencias existen en el desempeño motor y cognitivo, así como en el desarrollo del cuerpo calloso de los prematuros con daño cerebral perinatal tratados con diferente terapia neurohabilitatoria y un grupo control sano?

Particulares

1. ¿A qué edad corregida de evaluación el desempeño motriz y mental de los prematuros con daño cerebral perinatal sometidos a terapia neurohabilitatoria será parecido al grupo control sano?
2. ¿Será diferente el volumen del cuerpo calloso al inicio, 12, 18 y 24 meses de edad corregida entre prematuros con daño cerebral perinatal, sometidos a diferente terapia neurohabilitatoria y el grupo control?
3. ¿Será diferente el tiempo de consolidación de los hitos de desarrollo motor grueso entre prematuros con daño cerebral perinatal, sometidos a diferente terapia neurohabilitatoria y el grupo control?
4. ¿Habrá correlación positiva entre los valores de desempeño motriz y cognitivo con el desarrollo del cuerpo calloso en los grupos de prematuros con tratamiento y el grupo control?

Hipótesis

1. Las puntuaciones del desempeño mental y motriz de los prematuros con daño cerebral perinatal tratados con terapia neurohabilitatoria serán similares a las del grupo control.
2. El volumen del cuerpo calloso será diferente entre los grupos de prematuros con daño cerebral perinatal y el grupo control.
3. El tiempo de consolidación de los hitos de desarrollo motor será parecido entre los grupos de tratamiento y el grupo control.
4. Existirá correlación positiva entre las puntuaciones del desempeño motriz y cognitivo con el volumen del cuerpo calloso a los 12, 18 y 24 meses de edad corregida.

Método

Participantes

Para el estudio, los participantes se captaron principalmente del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM) de la Ciudad de Querétaro. Dentro del periodo de estancia intrahospitalaria se llevó a cabo la revisión de la historia clínica del paciente y la valoración neuropediátrica para determinar si cumplía con los criterios de inclusión al protocolo. Para aquellos lactantes que no fueron remitidos por el HENM se llevó a cabo la revisión de la historia clínica y neuropediátrica en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo de la UNAM, con el fin de comprobar que cumplieran con los criterios de inclusión. En caso de que no cumplieran con los criterios de inclusión, fueron remitidos a otras unidades para su atención.

Los criterios de inclusión para los grupos de prematuros con daño cerebral perinatal fueron:

- Niños prematuros nacidos a las 33 SG o menos.
- Diagnosticados con daño en sustancia blanca por valores de intensidad y por el médico especialista en radiología.
- Ingreso al protocolo antes de los dos meses en edad corregida.

Para el grupo control sano, los criterios de inclusión fueron:

- Lactantes nacidos a término (a partir de las 39 SG).
- Sin antecedentes pre y perinatales para daño neurológico.
- Revisión neuropediátrica normal.
- Revisión psicomotriz normal.
- Diagnóstico normal en IRM.

Los criterios de no inclusión del estudio son:

- Lesiones quísticas en IRM.
- Hidrocefalia, microcefalia, anencefalia.

- Malformaciones congénitas.
- Cromosomopatías.
- Enfermedades de unión neuromuscular.
- Epilepsia.
- Cardiopatías y deficiencias respiratorias que comprometieran la ejecución de la terapia.

NOTA: Generalmente los prematuros presentan otros factores de riesgo pre y perinatales para daño neurológico que repercuten en sus condiciones clínicas. Entre las más comunes encontramos: bajo peso, ictericia, anemia, sepsis, síndrome de déficit respiratorio, entre otros. Estos sujetos fueron aceptados cuando cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron alguno de los criterios de no inclusión.

Criterios de exclusión:

- No asistieron ni realizaron las terapias diariamente durante el periodo del estudio y conforme a lo acordado con cada uno de los responsables del grupo de terapia al que fueron asignados.
- Faltaron de manera injustificada a los estudios de evaluación (prueba de Neurodesarrollo Bayley, Resonancia Magnética y valoración psicomotriz) en fecha y hora establecida.

Se ingresaron a protocolo un total de ciento treinta y nueve (139) lactantes que fueron asignados de la siguiente manera: 41 a la terapia Bobath, 38 a la terapia Katona y 60 fueron niños control sanos. Durante el periodo que duró el proyecto se dieron de baja a 103 niños por diferentes razones. El abandono voluntario fue la razón principal para dar de baja a los participantes, a pesar del trabajo con psicología para la adherencia al tratamiento y además de no cumplir con las evaluaciones en las fechas que se había programado, además de haber reagendado las citas.

De la terapia Bobath se excluyeron del protocolo a 29 sujetos: 9 por no cumplir con sus estudios en las fechas establecidas, 2 que desarrollaron microcefalia y 18 que abandonaron el programa (10 en los primeros 2 meses, 5 entre los 3-6 meses y 3 entre

los 7-9 meses). De la terapia Katona se dieron de baja a 24 lactantes: 11 por no cumplir con sus estudios en la fecha establecida, 1 deceso, 1 que desarrolló síndrome de West y 11 que abandonaron el proyecto (8 en los primeros 2 meses, 2 en el cuarto y quinto mes y 1 en el décimo mes).

Del grupo control fueron excluidos del proyecto 50 participantes, 20 durante los primeros 2 meses, 10 entre los 3-6 meses y 8 entre los 7-9 meses, 12 participantes más no cumplieron con las evaluaciones de IRM y Bayley. Por lo que al final del estudio permanecieron 36 niños para el estudio (11 en terapia Bobath, 14 en terapia Katona y 10 controles sanos), registrando un 74% de deserción del proyecto (48% por abandono, 23% por no asistir a los estudios y el resto (3%) por otras causas) (Tabla 1).

Grupos	Incluidos	Excluidos				Completaron el estudio
		Abandono voluntario	No asistir a estudios	Otras causas	Total	
Bobath	41	18	9	2	29	12
Katona	38	11	11	2	24	14
Control Sano	60	38	12	0	50	10
Total	139	67	32	4	103	36

Tabla 1. Muestra. Refiere el número de pacientes incluidos, la razón por la que fueron excluidos y el total de los que completaron el estudio.

Las características generales de los pacientes, como son las semanas de gestación (SG), peso al nacimiento, días de estancia intra hospitalaria (DEIH) y edad de ingreso a protocolo, fueron muy parecidas entre los grupos de tratamiento y solo se encuentran diferencias en el peso al nacimiento ($p=0.01$) (Tabla 2).

Grupos	Género		SG	Peso al Nacimiento (g)	DEIH	Edad al Ingreso (semanas postconcepcionales)
	F	M	\bar{X} (min-máx.)	\bar{X} (min-máx.)	\bar{X} (min-máx.)	\bar{X} (min-máx.)
Bobath	6	6	31.5 (25-33)	1650 (950-3300)	25 (5-78)	38.5 (35-46)
Katona	7	7	30 (27-32)	1175 (900-1930)	42 (10-75)	39.5 (31-46)
Control	4	6	39.5 (39-40)	3195 (2700-3750)	1 (1-2)	

Tabla 2. Características generales de los grupos. SG (semanas de gestación); DEIH (días de estancia intrahospitalaria). Se muestran la mediana (\bar{X}), los valores mínimo (min) y máximo (máx.).

En las imágenes de resonancia magnética (IRM) se evidenció que los pacientes ingresados a las diferentes terapias tenían daño cerebral perinatal por las alteraciones observadas en la sustancia blanca, valorado por inspección visual (Figura 1) del médico especialista en neurorradiología. Se tomaron en cuenta las señales hiperintensas en la sustancia blanca, y los datos indirectos del daño cerebral perinatal como el aumento ventricular asimétrico, espacio subaracnoideo prominente y la hipoplasia del cuerpo caloso (Chao, Zalesky y Patton 2006). En la tabla 3 se resumen los diagnósticos de todos los lactantes ingresados al protocolo.

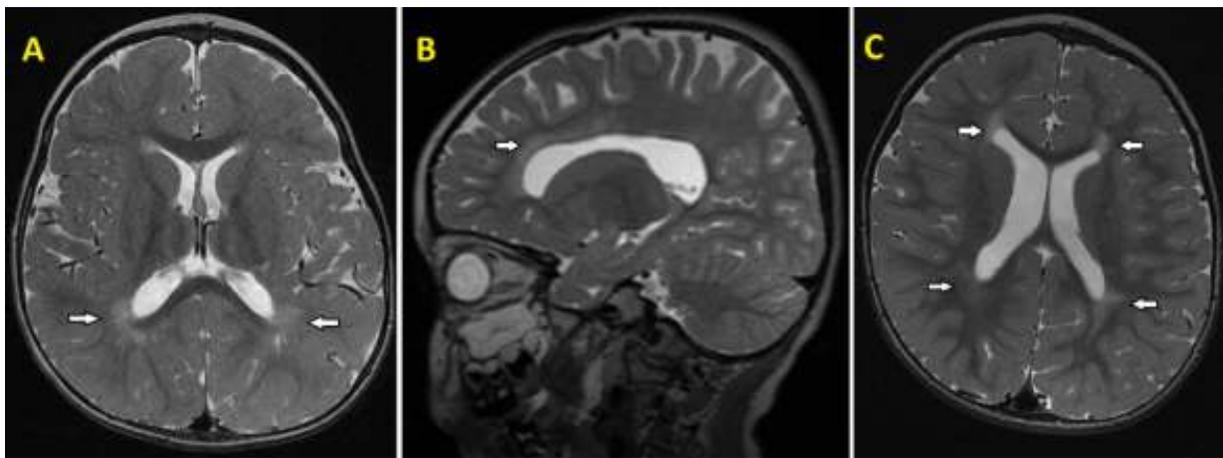


Figura 1 Anormalidades en el estudio de IRM. En la imagen A, perteneciente al paciente cuatro, se muestra la hiperintensidad de la sustancia blanca occipital en ambos hemisferios. En la imagen B, del paciente diecinueve, se muestra la hiperintensidad de la sustancia blanca frontal izquierda. En la imagen C, paciente veinte, se muestra la hiperintensidad en regiones frontales y occipitales de ambos hemisferios, además del aumento ventricular asimétrico.

Paciente	Terapia	# IRM	Edad (sem)	Datos Indirectos de Daño Cerebral Perinatal
1	Katona	1	10	Aumento ventricular asimétrico
2	Katona	1	1	LPV occipital izquierdo, aumento ventricular bilateral
3	Katona	2	18	Aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
4	Katona	1	1	Leuco encefalopatía, aumento de ventrículos laterales y espacio subaracnoideo, cuerpo caloso disminuido
5	Katona	1	2	Leuco encefalopatía, aumento ventricular asimétrico
6	Katona	1	1	Leuco encefalopatía, aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
7	Katona	1	4	LPV, Aumento ventricular asimétrico
8	Katona	1	5	Aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
9	Katona	1	2	LPV, aumento ventricular asimétrico
10	Katona	2	27	Aumento ventricular asimétrico
11	Katona	1	4	Aumento de espacio subaracnoideo
12	Katona	2	30	Aumento ventricular asimétrico
13	Katona	1	3	LPV, aumento ventricular asimétrico
14	Katona	1	3	Aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
15	Bobath	1	3	LPV, Ligero aumento de ventrículos laterales
16	Bobath	1	5	LPV, Aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
17	Bobath	1	4	Aumento ventricular asimétrico
18	Bobath	2	47	Aumento ventricular bilateral
19	Bobath	1	8	Aumento ventricular asimétrico y de espacio subaracnoideo
20	Bobath	1	1	Aumento ventricular asimétrico y de espacio subaracnoideo
21	Bobath	2	28	Aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
22	Bobath	2	19	Aumento de ventrículos laterales y espacio subaracnoideo, cuerpo caloso disminuido
23	Bobath	1	1	Aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
24	Bobath	1	3	Aumento ventricular bilateral
25	Bobath	1	2	Aumento ventricular asimétrico, cuerpo caloso disminuido
26	Bobath	1	1	Aumento de ventrículos laterales y espacio subaracnoideo

Tabla 3 Diagnósticos de IRM. *Se muestra la terapia a la que fueron asignados los pacientes, el número de estudio en el cual fue diagnosticado el DCP y la edad en la cual fueron adquiridas las imágenes, además de los diagnósticos con datos indirectos de daño cerebral perinatal,*

Procedimiento

Asignación semialeatoria de los participantes

Una vez cumplidos los criterios de inclusión y los tutores firmado el consentimiento informado, se formaron los dos grupos de terapia de neurohabilitación (Bobath y Katona), asignando su participación en cada uno de ellos de manera semialeatoria mediante el programa de minimización de variables “MINIM” (Altman y Bland 2005). Con este programa, la designación del nuevo sujeto a determinado tratamiento va a depender completamente de las características de los participantes que han sido asignados previamente. De esta manera, el propósito de cada asignación deberá minimizar el desequilibrio de todas las variables.

Este programa está basado en principios diferentes a la aleatorización. En el MINIM, el primer sujeto del estudio es asignado de manera aleatoria a uno de los tratamientos; pero en los participantes siguientes, la asignación de tratamiento se determina tomando en cuenta todas las variables de interés para lograr un mejor equilibrio entre los grupos. Una vez que el tratamiento ha sido asignado para el sujeto en turno, los datos de cada una de las variables que se toman en cuenta para la minimización son actualizados, y este proceso se repite para todos los sujetos participantes.

Durante la programación, es importante poner un peso específico a cada una de las variables a tomar en cuenta. Este peso de las variables va a ser determinado en tres categorías (1, 5, 10) de acuerdo al interés; de esta manera, el valor de uno es para las variables con peso específico de menor valor; el valor de cinco es para las variables con peso específico medianamente importante en la investigación, y el valor de diez es asignado a las variables de peso específico importante en el protocolo. Para nuestra investigación las variables importantes con peso específico de 10 fueron: semanas de gestación y peso al nacimiento; las variables de mediano peso con valor de 5 fueron: APGAR, grado de encefalopatía hipóxico-isquémica y valores de bilirrubina indirecta, y la variable con valor de 1 fue género.

Tratamiento neurohabilitatorio

Una vez incorporados al protocolo y asignados de manera semialeatoria al tratamiento correspondiente, los lactantes iniciaron con el programa neurohabilitatorio, el cual comenzó con una valoración de su condición inicial: tono muscular, simetría en posturas y en la motricidad, signos de alarma presentes, desempeño motor (grueso y fino), cognición y lenguaje. Esta valoración dio la pauta para comenzar con el tratamiento diseñado conforme a sus necesidades.

El tratamiento inició a partir de la primera evaluación, se llevó a cabo de manera intensiva hasta que el niño consolidó la marcha independiente. Durante los primeros meses de tratamiento (hasta que consolidaron el gateo) los padres estuvieron comprometidos a realizar diariamente la terapia en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo para que los expertos en las técnicas fueran quienes realizaran la terapia al lactante y/o supervisaran a los padres en la ejecución, de manera que se asegurara la realización adecuada, en caso contrario depurar su ejecución corrigiendo errores. Una vez consolidado el patrón de gateo y hasta la consolidación de la marcha, los pacientes asistieron dos o tres veces a la semana a la unidad. Una vez consolidada la marcha independiente, sólo asistieron una vez por semana (tabla 4).

Durante los primeros días se llevó a cabo un entrenamiento intensivo con los padres del paciente: en la ejecución de la terapia y en el cuidado que debería llevar con su hijo (la manera adecuada de cargarlo, dormirlo, bañarlo, etc.), se estableció el horario de tratamiento de acuerdo a la rutina de los padres y del lactante tomando en cuenta periodos de alimentación, descanso y estado físico. Además, durante todo el tratamiento se trabajó en conjunto con el área de psicología, procurando así el vínculo para concientizar a los padres sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y la realización de la terapia de su parte de manera intensiva en casa.

Para los fines neurohabilitatorios, la intensidad del tratamiento es parte medular de la terapia, por lo que se requirió a los padres realizar la terapia por lo menos tres veces al día (contando la que se realizaba en la sala de terapia), incluyendo fines de semana. La aplicación de la terapia dentro de la Unidad de Neurodesarrollo fue una variable

controlable, ya que la asistencia fue punto esencial para continuar dentro de protocolo, aunque las ejecuciones en casa fueron responsabilidad completa de los padres.

Los pacientes que ingresaron al protocolo dentro del grupo control sano (sin antecedentes de factores de riesgo para daño neurológico y con diagnóstico normal en todas las evaluaciones), solamente fueron requeridos para las evaluaciones psicomotrices de manera mensual, así como a los diferentes estudios de valoración (valoración psicomotriz, IRM y Bayley), de manera que no llevaron ningún tipo de tratamiento terapéutico.

Grupo	Edad al inicio del tratamiento	Asistencia semanal a la UIND			Frecuencia en casa	Duración de la terapia	Ejecutores
		Inicio-gateo	Gateo-marcha	Marcha independiente			
Bobath	Antes de las ocho semanas de EC	Cinco días	Tres días	Un día	Dos veces al día	20-30 minutos	Experto en la técnica y tutor entrenado en la UIND
Katona	Antes de las ocho semanas de EC	Cinco días	Tres días	Un día	Dos veces al día	20-30 minutos	Experto en la técnica y tutor entrenado en la UIND
Control	Sin tratamiento	Una vez al mes			Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento

Tabla 4 Características generales de la terapia entre los diferentes grupos. Se señala la edad corregida al inicio del tratamiento, la asistencia a la UIND de acuerdo a los logros psicomotores, la frecuencia de la realización de la terapia sugerida a los padres, la duración de la terapia y los ejecutores de la terapia.

Material

Se utilizaron cuatro parámetros de evaluación del desarrollo: escala de desarrollo psicomotriz, los valores de las subescalas mental y motriz de la prueba Bayley, consolidación de hitos de desarrollo motor grueso y el volumen del cuerpo calloso. Estas evaluaciones fueron programadas para llevarse a cabo antes de ingresar al protocolo, a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses de edad corregida.

La edad corregida se calcula de acuerdo a las semanas de gestación, la fecha de nacimiento y la de valoración. La edad gestacional del niño a término se ha considerado a las 39 semanas (Spong 2013), por lo que a la edad postnatal (desde el nacimiento hasta la fecha de valoración) del niño prematuro se le resta el número de

semanas que faltaron para completar las treinta y nueve semanas de gestación y de esta manera se obtiene la edad corregida. Por ejemplo, un niño prematuro de 34 semanas de gestación nacido el 1 de marzo y evaluado el 1 de junio como edad cronológica tendría 13 semanas postnatales, su edad corregida sería 8 semanas postnatales.

En las evaluaciones conductuales, las condiciones de evaluación que se tuvieron para obtener la respuesta durante la aplicación de la prueba fueron: realizarla en un lugar cerrado, ventilado y sin distracciones visuales y auditivas; el menor número de personas presentes durante la aplicación (evaluador, el niño y el cuidador); y el niño debió ser examinado en las mejores condiciones posibles: limpio, descansado, alimentado y de buen humor.

Escala de Valoración Psicomotriz.

Esta escala está diseñada en consenso a partir de diferentes valoraciones ya validadas como los son: de Gessel (Gesell y Amatruda 1947), Escala de desarrollo Infantil de Bayley (Bayley 2000), Peabody (Folio y Fewell 2000) y Alberta (Piper y Darrah 1994). Las actividades de evaluación para cada apartado fueron escogidas sólo cuando estas coincidieron en los tiempos de consolidación entre dos o más escalas, de esta manera se determinaron los periodos de adquisición de cada una de las actividades.

En el análisis de validación de este formato de valoración, los resultados de concordancia entre el mismo evaluador fue revisado con el coeficiente de correlación intraclass ($C=0.915$), y entre evaluadores $k=0.921$. En comparación con un estándar de oro, se realizó un análisis de correlación con la escala de Bayley ($r=0.762$) y sensibilidad del 93.44%; con el Peabody $r=0.689$ y sensibilidad del 72% y con Alberta $r=0.653$ y sensibilidad del 69%.

La escala de desarrollo psicomotriz tiene características importantes del desarrollo, donde se evaluaron los aspectos de: motricidad gruesa/movimientos posturales (control cefálico y tronco, cambio de posturas, reacciones de protección laterales y delanteras, patrón de arrastre, gateo y marcha), motricidad fina (extremidades hacia la línea media,

manipulación de objetos, intercambio de objetos entre ambas manos, capacidad de agarre índice-pulgar, garabateo, etc.), cognición (exploración de objetos, interés en los detalles, atención visual, auditiva) y lenguaje (juego vocálico, balbuceo, comprensión de palabras).

Esta escala tiene diferentes conductas en cada uno de los apartados y se califica dentro de un parámetro de 0-4, correspondiendo las calificaciones en el orden siguiente: cero (0) a la conducta donde no se observa la conducta ni intención de realizarla; uno (1) se observa intención pero no logra la conducta; dos (2) la conducta se realiza de manera incompleta; tres (3) realiza la conducta de manera inhábil; cuatro (4) realiza la conducta de manera normal. Al final se obtiene una puntuación total, que es la sumatoria de los puntos obtenidos en cada una de las conductas evaluadas. Los datos que arroja esta escala son los puntos totales obtenidos y el porcentaje de desempeño en cada una de las subescalas. El porcentaje de desempeño fue la variable que se utilizó en el análisis estadístico.

En esta valoración, también se tomaron en cuenta la consolidación de los patrones de desarrollo motor grueso. Esta consolidación se tomó en cuenta a partir de que estas conductas (control cefálico, sedestación, reacciones de protección, arrastre, gateo, movimientos posturales autónomos, marcha independiente) obtuvieron puntuación con valor de cuatro y el registro se hizo en semanas de edad corregida (*Ver anexo 1*).

Escala de Desarrollo Infantil Bayley 2ª Edición (EDIB-II)

La otra escala que se utilizó para la valoración del neurodesarrollo fue la Escala de Desarrollo Infantil Bayley 2ª Edición (EDIB-II) (Bayley 2000), con sus dos subescalas cognitiva y motriz, se realizó en cinco ocasiones, al ingresar al protocolo, a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses de edad corregida. Esta escala es una prueba de neurodesarrollo estandarizada que se administra de manera individual y uno de los puntos importantes de esta prueba es que considera la apreciación del posible daño neurológico (*Anexo 2*).

La confiabilidad de la prueba se ha descrito con valores aceptables (Bayley 2000). Durante los primeros dos meses para las dos subescalas un coeficiente similar

($\alpha=0.85$), a los cuatro meses $\alpha=0.88$ para la mental y $\alpha=0.91$ para la psicomotora; a los ocho meses $\alpha=0.90$ y $\alpha=0.85$ respectivamente, a los 12 meses $\alpha=0.88$ para la mental y $\alpha=0.84$ para la motriz. A los 18 y 24 meses la mental $\alpha=0.92$ y $\alpha=0.86$ para la motora. En la prueba de estabilidad (evaluación – re evaluación), los coeficientes también tuvieron valores aceptables (0.83 y 0.77 para la mental y motora respectivamente). En la prueba inter evaluador, se obtuvieron los coeficientes $C=0.96$ para la escala mental y $C=0.75$ para la motora.

Está diseñada para aplicarse con tareas dirigidas a capturar el interés del niño y generar una respuesta de comportamiento. A partir de estos resultados se puede obtener información substancial sobre el niño y así se puede comparar con los niños de su misma edad y emitir un diagnóstico. Este resultado es importante tomarlo en cuenta como parámetro para planear el progreso del niño después de iniciar un programa de estimulación temprana. La prueba consiste en la evaluación a partir de respuestas conductuales de acuerdo a la edad corregida a través de tres sub-escalas: escala mental, escala motriz y escala de comportamiento; las cuales se consideran importantes y complementarias ya que proporcionan una visión amplia del desempeño del niño en los aspectos señalados (Bayley 2000).

Dentro de la escala mental se evalúan diferentes aspectos como la memoria, la habituación, la solución de problemas, comprensión de conceptos, generalización, organización perceptual, lenguaje y sociabilidad. Para la evaluación motora, se toman en cuenta actividades en las que se realizan movimientos asociados a patrones básicos del movimiento como son: balanceo, sedestación, arrastre, gateo, bipedestación, marcha; para la evaluación de la motricidad manual, se utilizan actividades en las que se requiere la respuesta con manipulación fina, prensión, escritura, imitación, coordinación.

En la evaluación de las actividades solicitadas, la puntuación para cada una de las respuestas fue de la siguiente manera: a) se asignó un Crédito (C) cuando la respuesta y/o el desempeño del niño son los correctos; b) se asignó un No Crédito (NC) cuando no exista respuesta y/o el desempeño no es el esperado; c) se asignó una Negación

(N) cuando el niño se niegue a realizar la tarea, el niño no recibió crédito; d) se asignó una Omisión (O) cuando la tarea fue omitida de manera intencional o inadvertida, el niño no recibió crédito; e) se asignó un reporte del cuidador (RPT) cuando él describió que el niño realizaba determinada tarea o tenía habilidades para determinada situación, el niño no recibió crédito.

El registro de la puntuación en las escalas mental y motriz se realizó contando todos los créditos asignados en el conjunto de actividades que se administró y sumando todos los puntos de los anteriores al que se inició la evaluación. Por ejemplo, si el conjunto de administración inicial fue el quinto mes, se tomaron en cuenta todos los conjuntos anteriores (1^{ro}, 2^{do}, 3^{er}, 4^{to} mes) y los créditos asignados en el set del quinto mes. Una vez sumados los créditos asignados a la evaluación, se tomaron en cuenta la edad corregida en la que se aplicó la prueba, y se buscó en las tablas anexas del Bayley (Apéndice A de la prueba) la estandarización (índex score) de la puntuación obtenida de manera ordinaria (RAW score). El índice de desarrollo mental (IDM) y el índice de desarrollo psicomotriz (IDP) fueron las variables que se utilizaron para el análisis estadístico.

Para la clasificación del grado de desarrollo con el Bayley, se toman en cuenta los valores de la media de la puntuación estandarizada (es de 100) y el valor de la desviación estándar (DE) es de 15. La clasificación es de la siguiente manera: una DE por encima (116 y más) de la media se considera desarrollo acelerado; una DE por debajo de la media (70-84) se considera desarrollo con retraso moderado, y dos DE (69 y menos) se consideran desarrollo con retraso severo, puntuaciones entre 85-114 se consideran dentro de los límites de la normalidad. También se puede determinar la edad de desarrollo en la que se encuentra el evaluado en cada una de las escalas (mental y motriz).

Imagen de Resonancia Magnética (IRM)

Para el análisis por imagen se adquirieron las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) con el resonador General Electric de 3.0 Tesla modelo Discovery MR750 de la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus

Juriquilla. Las secuencias que se obtuvieron para la inspección visual por parte del médico especialista en neurorradiología fueron: pesadas en T1 (sagital, axial y coronal), volumétrica (3D) en T1, pesadas en T2 (axial, coronal y Flair) y angioresonancia. Se calcularon además los valores de intensidad de la sustancia blanca en tres diferentes regiones (frontal, medial y occipital) y de líquido céfalo raquídeo (LCR). La adquisición e interpretación de todas estas imágenes y los valores de intensidad de sustancia blanca y LCR fueron de vital importancia para determinar la evidencia de patología en sustancia blanca y anomalías estructurales.

En una imagen potenciada T2, el agua libre aparece hiperintensa; y por lo general toda patología comporta un aumento de agua libre y por tanto se detectan en T2 como una señal hiperintensa. La secuencia pesada en T1 permite observar mejor la diferencia de contraste entre la sustancia blanca y gris, facilitando la segmentación manual del CC.

Para el análisis volumétrico del cuerpo caloso, las características de las imágenes que se utilizaron fueron: pesadas en T1 3D axial Fast Field Echo con resolución de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, volumen del voxel 1 mm^3 , matriz de 224×224 , campo de visión de 22 cm, 392 rebanadas, 6.1 milisegundos de tiempo de repetición (TR) y 2.4 de tiempo de eco (TE). Los volúmenes se expresan en centímetros cúbicos, los cuales se utilizaron para el análisis estadístico

Para la valoración del crecimiento del cuerpo caloso, se requirió que la adquisición de las imágenes se realizara durante las primeras horas de la mañana, por lo que se pidió que los lactantes estuvieran desvelados (por lo menos 5 horas sin dormir antes del estudio) para favorecer el sueño profundo al momento del estudio y pudieran realizarse todas las secuencias, evitando que se despertaran durante el mismo; el desvelo extremo permitió que se evitara la utilización de la sedación.

Todas las IRM se transfirieron en formato digital a la estación de trabajo software Advantage Windows Workstation 4.4 de General Electric para su análisis. La estimación volumétrica se realizó por dos revisores entrenados en volumetría sin

conocimiento del grupo al que pertenecían los estudios. La fiabilidad entre revisores fue buena a los 12 meses ($k=0.788$), a los 18 meses ($k=0.919$) y a los 24 meses ($k=0.911$).

La segmentación del cuerpo calloso se llevó a cabo en la imagen más medial del corte sagital extendiéndose en dirección bilateral, utilizando siempre como referencia anatómica complementaria las imágenes obtenidas en el plano axial. Los límites anatómicos no son claros en el plano sagital, por esta razón los segmentos más laterales del cuerpo calloso se determinaron en el plano axial para comprobar que no se sobrevalorara al incluir estructuras (ejemplo cíngulo, fórnix) en imágenes poco diferenciables.

La cabeza del núcleo caudado y la corteza del giro del cíngulo (en su trayectoria por el lóbulo frontal) son las referencias anatómicas a nivel de la rodilla; a nivel del esplenio, el punto de referencia anatómico en el plano axial es la corteza del cíngulo (en su porción parietal) y el segmento más lateral del plexo coroides de los ventrículos laterales. Los límites anatómicos superior e inferior del cuerpo calloso están dados por la cisura callosa marginal y el giro del cíngulo (Figura 2). De esta manera se realizó la segmentación del cuerpo calloso incluyendo rodilla, cuerpo, istmo y esplenio.

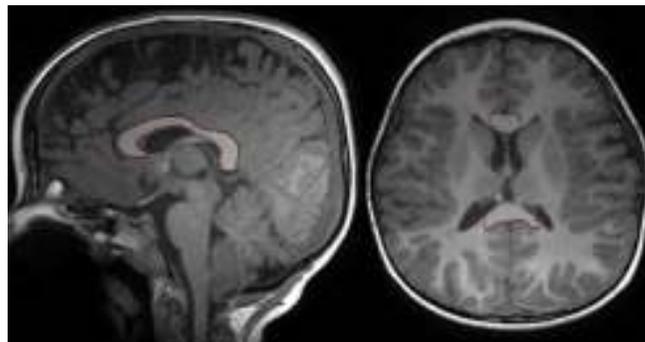


Figura 2 Segmentación manual del CC y sus límites anatómicos. *La cabeza del núcleo caudado y la corteza del giro del cíngulo a nivel de la rodilla; a nivel del esplenio, la corteza del cíngulo y el segmento más lateral del plexo coroides de los ventrículos laterales. Los límites anatómicos superior e inferior la cisura callosa marginal y el giro del cíngulo*

Análisis estadístico.

La variable independiente para el análisis fue el tratamiento al que fueron asignados. Las variables dependientes fueron: porcentaje de desempeño en las variables psicomotoras (motricidad gruesa, motricidad fina, cognición y lenguaje), los índices de desarrollo de las escalas mental y psicomotora del Bayley, y el volumen del cuerpo calloso. Se realizó estadística no paramétrica. Para los datos generales (género, edad gestacional, peso al nacer, los días de estancia hospitalaria y edad post concepción a principios de tratamiento) se utilizó la prueba U de Mann-Whitney entre los grupos de tratamiento. El análisis se realizó por edad de evaluación (inicial, 4, 8, 12, 18 y 24 meses) y se compararon los resultados de manera transversal entre los diferentes grupos, las diferencias estadísticas se determinaron con las prueba Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney. Se utilizó también Modelo Lineal General de medidas repetidas para revelar diferencias a lo largo de los veinticuatro meses de EC entre los mismos grupos. Se utilizaron coeficientes de correlación de Pearson para evaluar la relación entre las categorías motrices (IDM, motricidad gruesa y fina) y las categorías cognitivas (IDP, la cognición y el lenguaje). Para la aproximación en la precisión del análisis y minimizar el error, en todo el análisis se realizó la prueba exacta del método Monte Carlo (nivel de confianza 99%). A lo largo del análisis, $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS 20 versión para Windows.

Resultados

De acuerdo con las evaluaciones antes de iniciar el tratamiento, se encontró que el desempeño psicomotor entre los grupos de prematuros con daño cerebral perinatal era muy similar ($p \geq 0.05$) en todas las variables, sin embargo, comparados con el grupo control sano, presentaron una diferencia significativa en casi todas las variables (tabla 5): motricidad gruesa ($p=0.004$, Intervalo de Confianza [IC] 0.002-0.006), motricidad fina ($p=0.013$, IC 0.010-0.015), cognición ($p=0.02$, IC 0.02-0.03) y el volumen del cuerpo calloso ($p=0.04$, IC 0.037-0.048). En la valoración con el EDIB-II no se encontró diferencia significativa en ninguna de las variables (IDM $p=0.464$; IDP $p=0.122$).

Evaluación Inicial	Evaluación Psicomotriz				EDIB-II		IRM	
	Motricidad Gruesa	Motricidad Fina	Cognición	Lenguaje	IDM	IDP	CC	
Bobath	X	25.0	38.0	38.0	25.0	97.0	94.0	0.5650
	N	12	12	12	12	12	12	12
	Rango	38	63	50	31	34	34	0.55
Katona	X	25.0	31.5	38.0	28	103.0	98.0	0.4750
	N	14	14	14	14	14	14	14
	Rango	50	63	50	56	34	26	0.65
Control	X	* 50.0	* 50.0	* 63.0	50.0	98.0	96.0	* 0.70
	N	10	10	10	10	10	10	10
	Rango	50	63	50	75	24	16	0.55

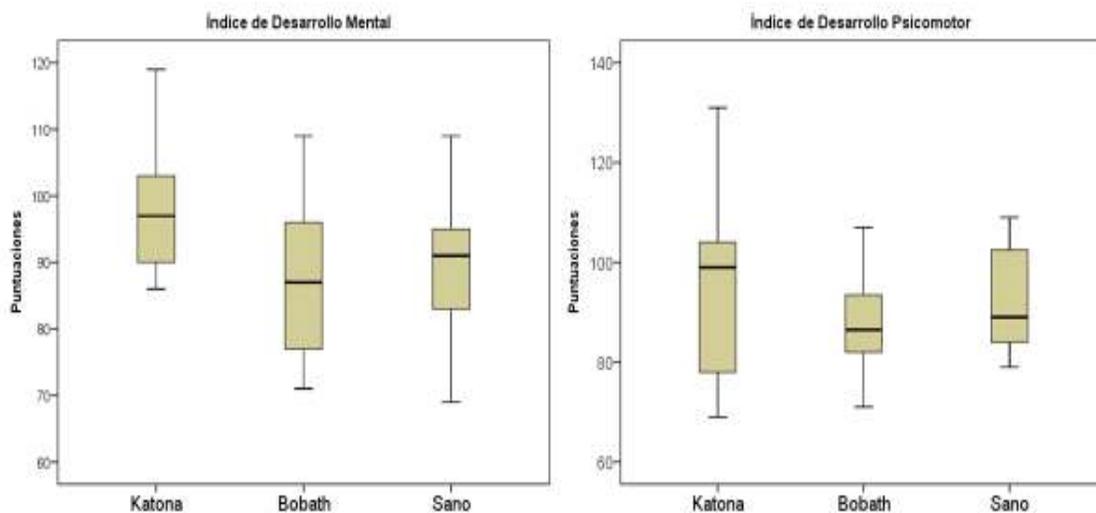
Tabla 5. Evaluación Inicial antes de los dos meses de edad corregida. Se muestran las medianas (\bar{X}) de los porcentajes de desempeño, los rangos y el número de participantes (N) en cada una de las variables evaluadas. Se señala (*) el grupo con las diferencias significativas.

En la valoración de los cuatro meses, se encontró que los grupos con daño cerebral perinatal mejoraron su desempeño, siendo el grupo con tratamiento Katona quienes tuvieron un mayor incremento en puntos porcentuales con respecto al otro grupo en tratamiento: motricidad gruesa 31 puntos y Bobath 6.5 ($p=0.043$, IC 0.038-0.049), motricidad fina 18.5 puntos y Bobath sin mejoría ($p=0.007$, IC 0.005-0.009), cognición 25 puntos y Bobath 2 puntos ($p=0.01$, IC 0.008-0.013); en lenguaje no hubo diferencia significativa (Katona 37 puntos y Bobath 20 puntos, $p \geq 0.05$).

Con respecto a los porcentajes totales (tabla 6) en cada una de las variables, el grupo de pacientes con tratamiento Katona mostró un desempeño más parecido al grupo control sano (excepto motricidad fina), siendo el grupo con tratamiento Bobath el que presentó diferencia significativa con los otros grupos en todas las variables de la evaluación psicomotriz; en la valoración del BSID-II no se observó diferencia significativa entre los grupos (figura 3). En el análisis de relación de variables, se encontró que existe correlación positiva entre la motricidad fina y la cognición ($r=.777$ $p=0.0001$ IC .557-.905) y el IDM del Bayley ($r=.405$ $p=0.02$ IC .028-.652) (figura 4).

Evaluación 4 meses	Evaluación Psicomotriz				BSID-II		
	Motricidad Gruesa	Motricidad Fina	Cognición	Lenguaje	IDM	IDP	
Bobath	\bar{X}	31.5	35.0	40.0	45.0	87.0	86.5
	N	12	12	12	12	12	12
	Rango	75	50	62	60	38	36
Katona	\bar{X}	56.0	50.0	63.0	65.0	97.0	99.0
	N	14	14	14	14	14	14
	Rango	37	40	63	70	56	62
Control	\bar{X}	63.0	70.0	77.0	80.0	91.0	89.0
	N	10	10	10	10	10	10
	Rango	25	50	38	40	40	30

Tabla 6 Evaluación a los cuatro meses. Se muestran las medianas (\bar{X}) de los porcentajes de desempeño, los rangos y el número de participantes (N) en cada una de las variables evaluadas.



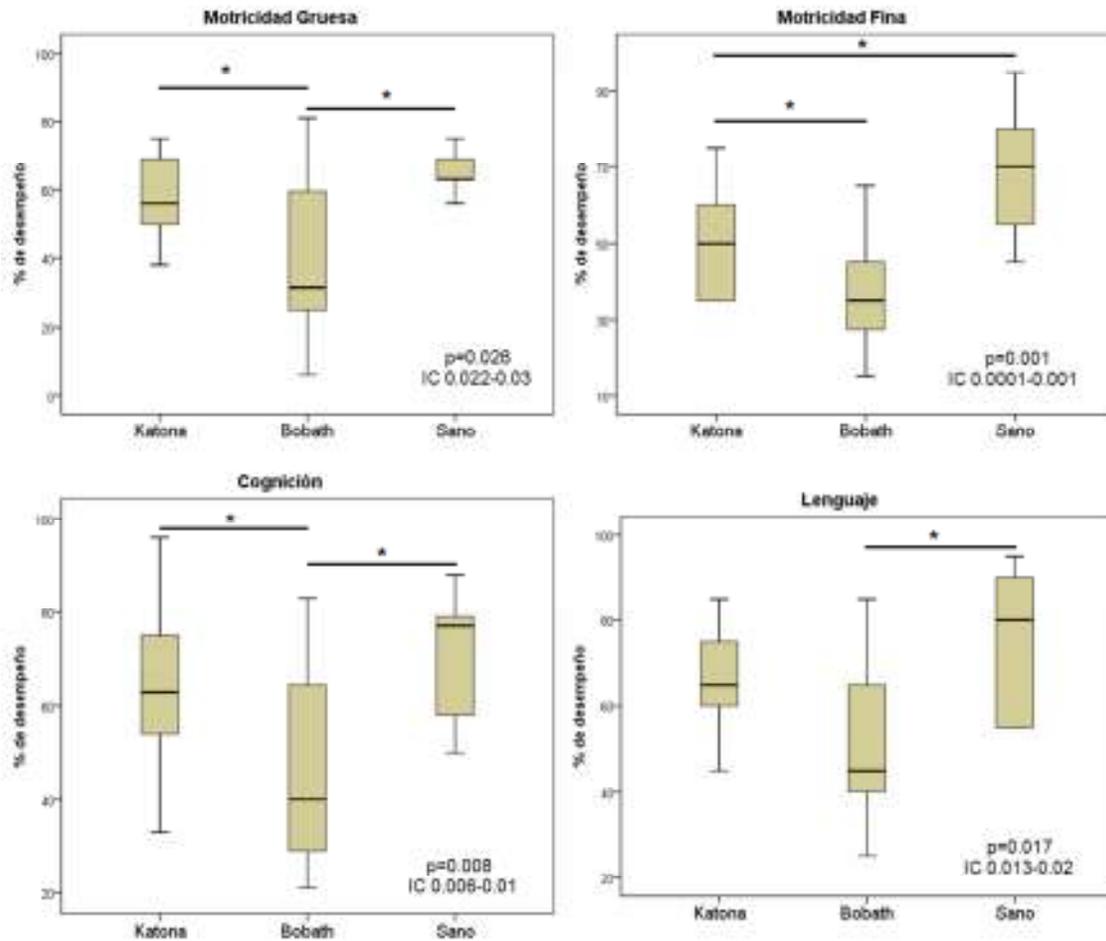


Figura 3. Evaluación a los cuatro meses. En las gráficas se muestran la mediana, los valores mínimos y máximos, los percentiles 25, 50 y 75. Se señalan las diferencias significativas (valor de p e intervalos de confianza).

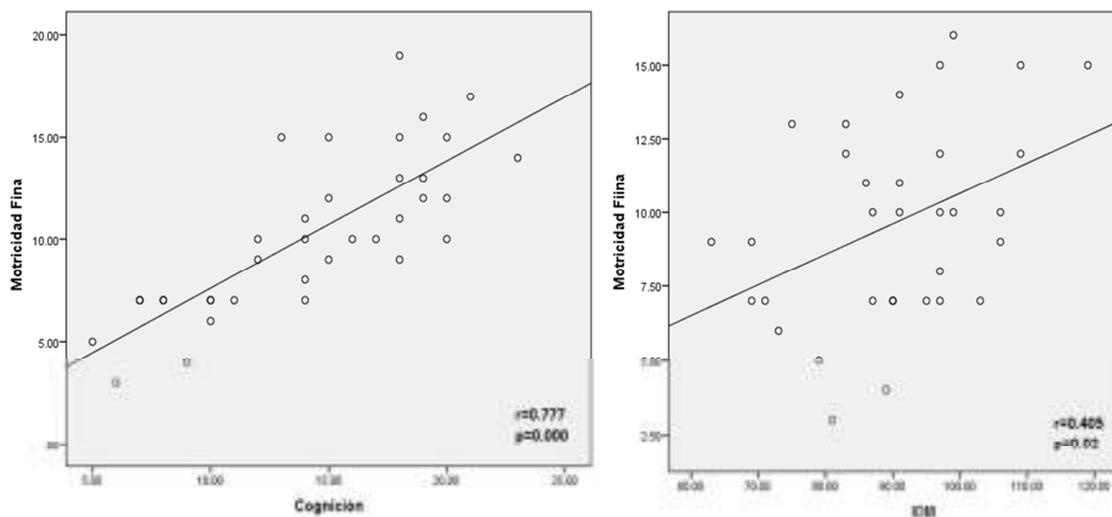


Figura 4 Correlación evaluación 4 meses. Se muestra la correlación entre la motricidad fina y la cognición y el IDM del Bayley. Se señala el valor de r y p.

En la tercera evaluación a los ocho meses, se registró mejoría significativa ($p=.0.0001$ IC 0.0001-0.001) en los dos grupos de prematuros con daño cerebral y en tratamiento terapéutico en relación a la evaluación de los cuatro meses. Sin embargo, en los porcentajes de desempeño totales (tabla 7) se observó diferencia significativa en todas las variables de evaluación, siendo el grupo en tratamiento Bobath el que mostró los porcentajes de desempeño más bajos en la valoración psicomotriz, así también en la valoración BSID-II (figura 5), en la cual se mostró que sus puntuaciones lo clasifican con retraso moderado.

Se encontró correlación positiva entre las variables de motricidad fina y la cognición ($r=0.937$ IC 0.807-0.975 $p=0.0001$) y el MDI ($r=0.465$ IC 120-748 $p=0.004$), la cognición y el lenguaje con las variables de motricidad: gruesa ($r=0.844$ IC 0.606-0.938 $p=0.0001$) ($r=0.826$ IC 0.584-0.929 $p=0.0001$), fina ($r=0.937$ IC 0.807-0.975 $p=0.0001$) ($r=0.912$ IC 0.755-0.972 $p=0.0001$) y PDI ($r=0.414$ IC 0.103-0.715 $p=0.012$) ($r=0.429$ IC 0.139-0.706 $p=0.009$) respectivamente (Figura 6).

Evaluación 8 meses	Evaluación Psicomotriz				BSID-II		
	Motricidad Gruesa	Motricidad Fina	Cognición	Lenguaje	IDM	IDP	
Bobath	\bar{X}	55	66	58	58	81.5	84
	N	12	12	12	12	12	12
	Rango	57	75	73	75	30	18
Katona	\bar{X}	84	86	84	79	101	96
	N	14	14	14	14	14	14
	Rango	47	22	37	55	21	53
Control	\bar{X}	87.5	91	90	81.5	97.3	100.6
	N	10	10	10	10	10	10
	Rango	35	17	25	30	17	29

Tabla 7 Evaluación a los 8 meses de edad corregida. Se muestran las medianas (\bar{X}) de los porcentajes de desempeño, los rangos y el número de participantes (N) en cada una de las variables evaluadas.

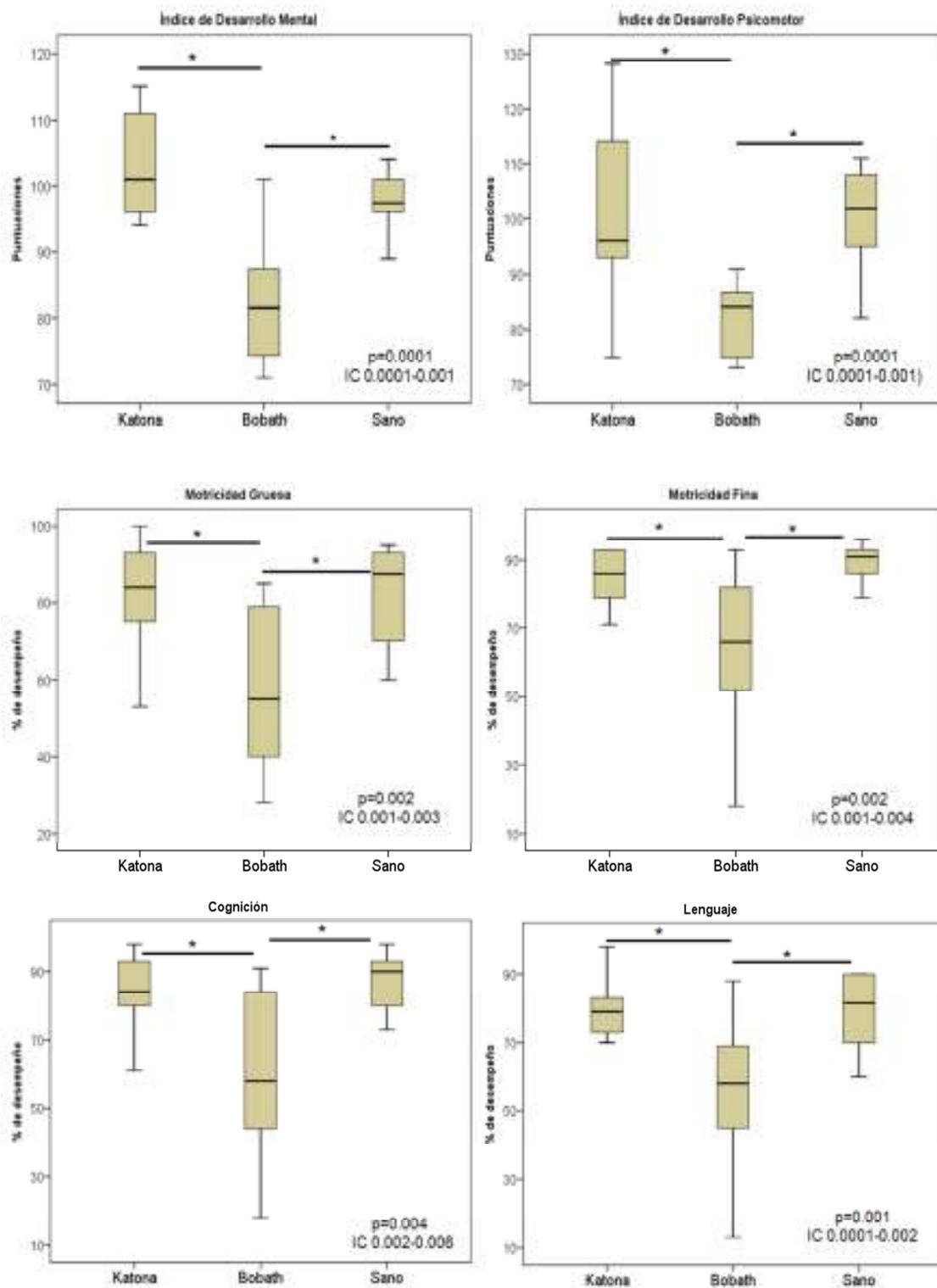


Figura 5 Evaluación a los 8 meses de edad corregida. En las gráficas se muestran la mediana, los valores mínimos y máximos, los percentiles 25, 50 y 75. Se señalan las diferencias significativas (valor de p e intervalos de confianza).

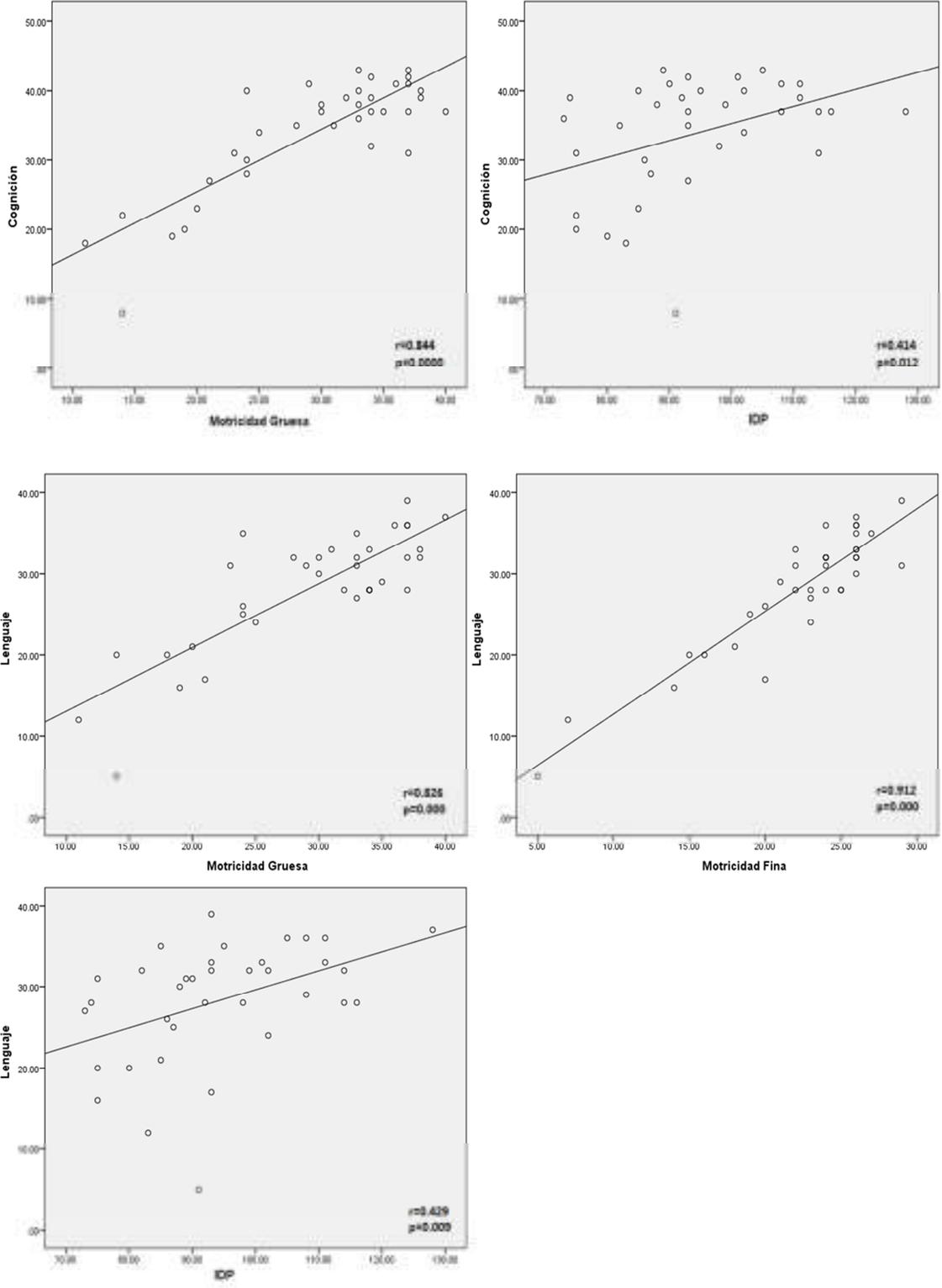


Figura 6 Correlación evaluación 8 meses Se muestra la correlación entre la cognición, la motricidad gruesa y el IDP. Además de la correlación entre el lenguaje y la motricidad gruesa, fina y el IDP. Se señala el valor de r y p .

En la valoración del año de edad, se observó que los grupos en tratamiento continuaron mejorando su desempeño psicomotor, siendo ahora el grupo Bobath quien tuvo la mayor ganancia en puntos porcentuales. En la motricidad gruesa Bobath 27 puntos y Katona 9 ($p=0.002$ IC 0.001-0.003), motricidad fina Bobath 13 puntos y Katona sin mejoría ($p=0.001$ IC 0.0001-0.001), cognición Bobath 21 puntos y Katona 5 puntos ($p=0.001$ IC 0.0001-0.001), lenguaje Bobath 8 puntos y Katona sin mejoría ($p=0.045$ IC 0.039-0.05). En los porcentajes de desempeño totales (tabla 8), solo se mostraron diferencias significativas con el grupo control en tres de las cuatro variables de la valoración psicomotriz (figura 7). En la valoración Bayley, solo el grupo Bobath muestra puntuaciones que se clasificaron como retraso moderado en el IDP, sin mostrar diferencias significativas con el otro grupo en tratamiento.

El desarrollo del cuerpo calloso parece similar entre los grupos en tratamiento, siendo el grupo Bobath ($\dot{X}= 4.915 \text{ mm}^3$) quienes obtuvieron un mejor desarrollo comparado con los niños en tratamiento Katona ($\dot{X}=4.05 \text{ mm}^3$) con respecto a la medición que se realizó al inicio del tratamiento, y ligeramente superior al del grupo control ($\dot{X}=4.69 \text{ mm}^3$). En el volumen total, no se observaron diferencias significativas (figura 8). Es importante señalar la relación entre variables, ya que las variables de la motricidad gruesa y el IDP se correlacionan significativamente con el cuerpo calloso ($r=0.479$ IC 0.468-819 $p=0.018$, $r=0.417$ IC 0.44-824 $p=0.042$) y el IDM ($r=0.454$ IC 0.246-733 $p=0.026$, $r=0.694$ IC 0.018-903 $p=0.044$) respectivamente, además también hay relación entre el IDM y el cuerpo calloso ($r=0.415$ IC0.048-769 $p=0.044$).

Evaluación 12 meses	Evaluación Psicomotriz				EDIB-II		IRM	
	Motricidad Gruesa	Motricidad Fina	Cognición	Lenguaje	IDM	IDP	CC	
Bobath	\dot{X}	82	79	79	66	89	83.5	5.48
	N	12	12	12	12	12	12	12
	Rango	65	68	73	80	34	39	5.08
Katona	\dot{X}	93	85	89	79	92	86	4.48
	N	14	14	14	14	14	14	14
	Rango	35	25	27	61	57	50	3.57
Control	\dot{X}	96	90.5	96	89	91	89.5	5.39
	N	10	10	10	10	10	10	10
	Rango	13	15	9	28	33	60	4

Tabla 8. Evaluación de los 12 meses. Se muestran las medianas (\dot{X}) de los porcentajes de desempeño, los rangos y el número de participantes (N) en cada una de las variables evaluadas.

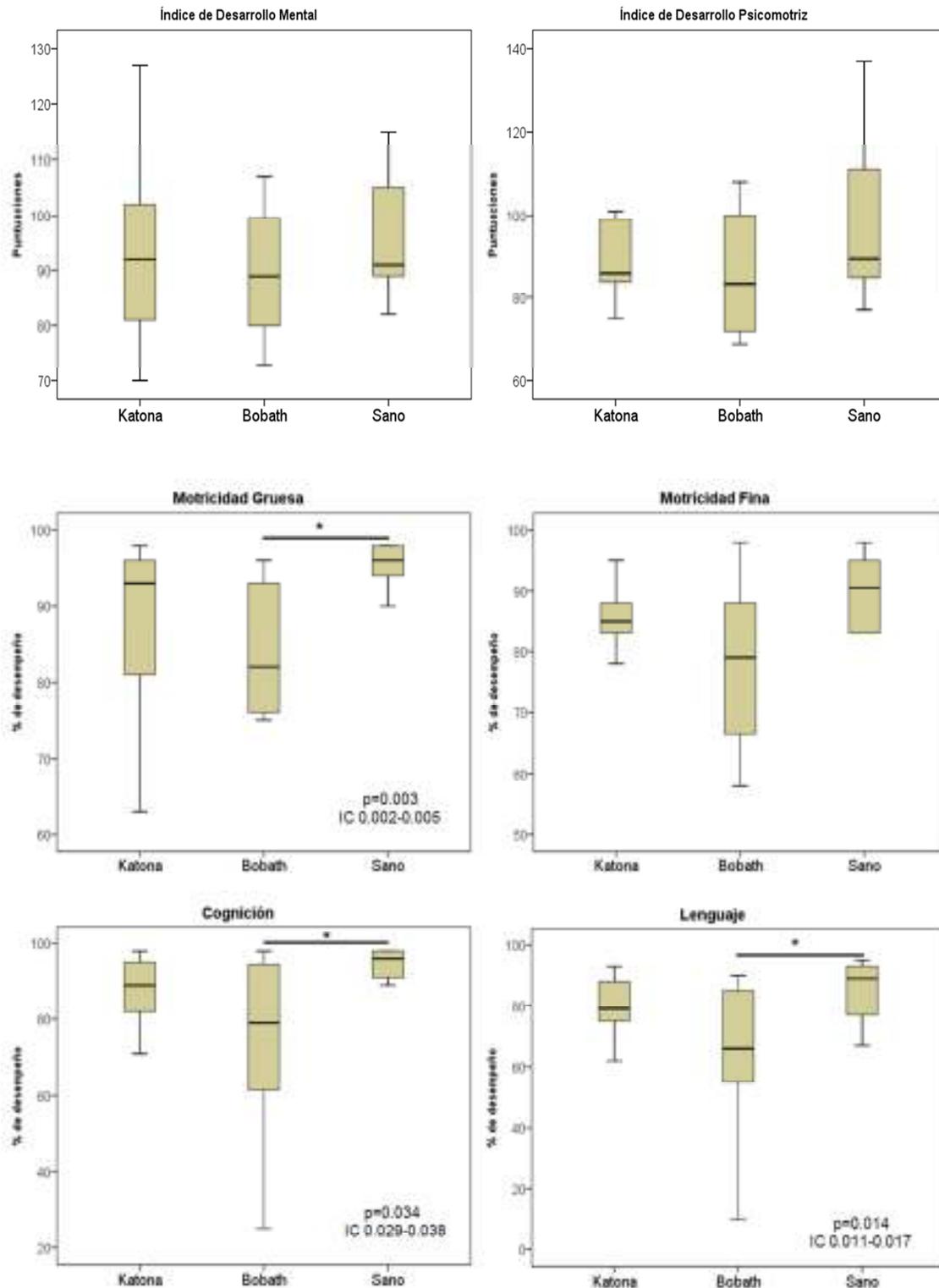


Figura 7 Evaluación a los 12 meses de edad corregida. En las gráficas se muestran la mediana, los valores mínimos y máximos, los percentiles 25, 50 y 75. Se señalan las diferencias significativas (valor de p e intervalos de confianza).

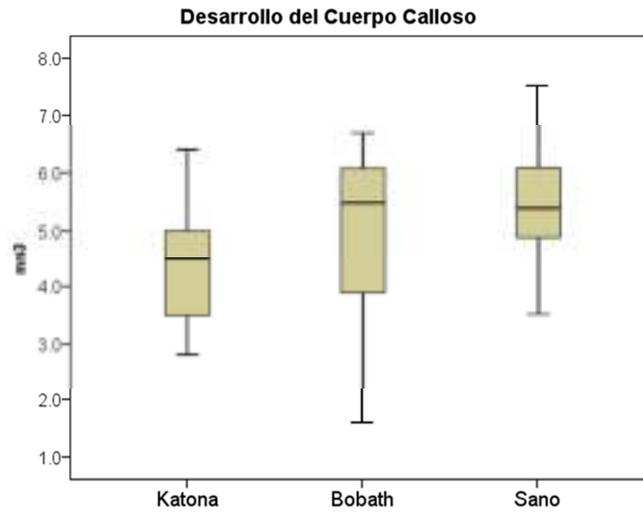
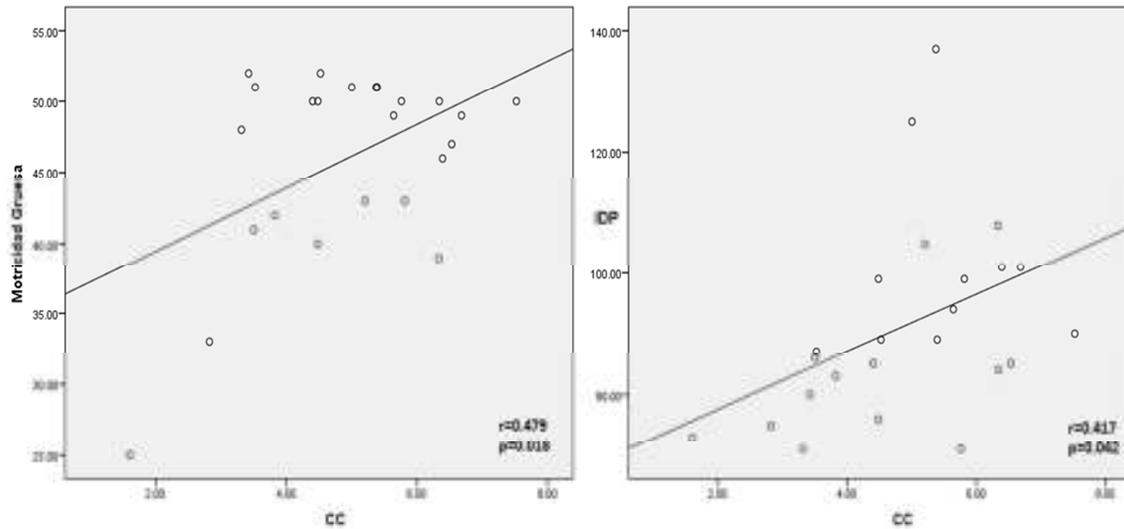


Figura 8. Volumen del cuerpo caloso a los 12 meses. Se muestran la mediana, los valores mínimos y máximos, los percentiles 25, 50 y 75. No se observaron diferencias significativas.



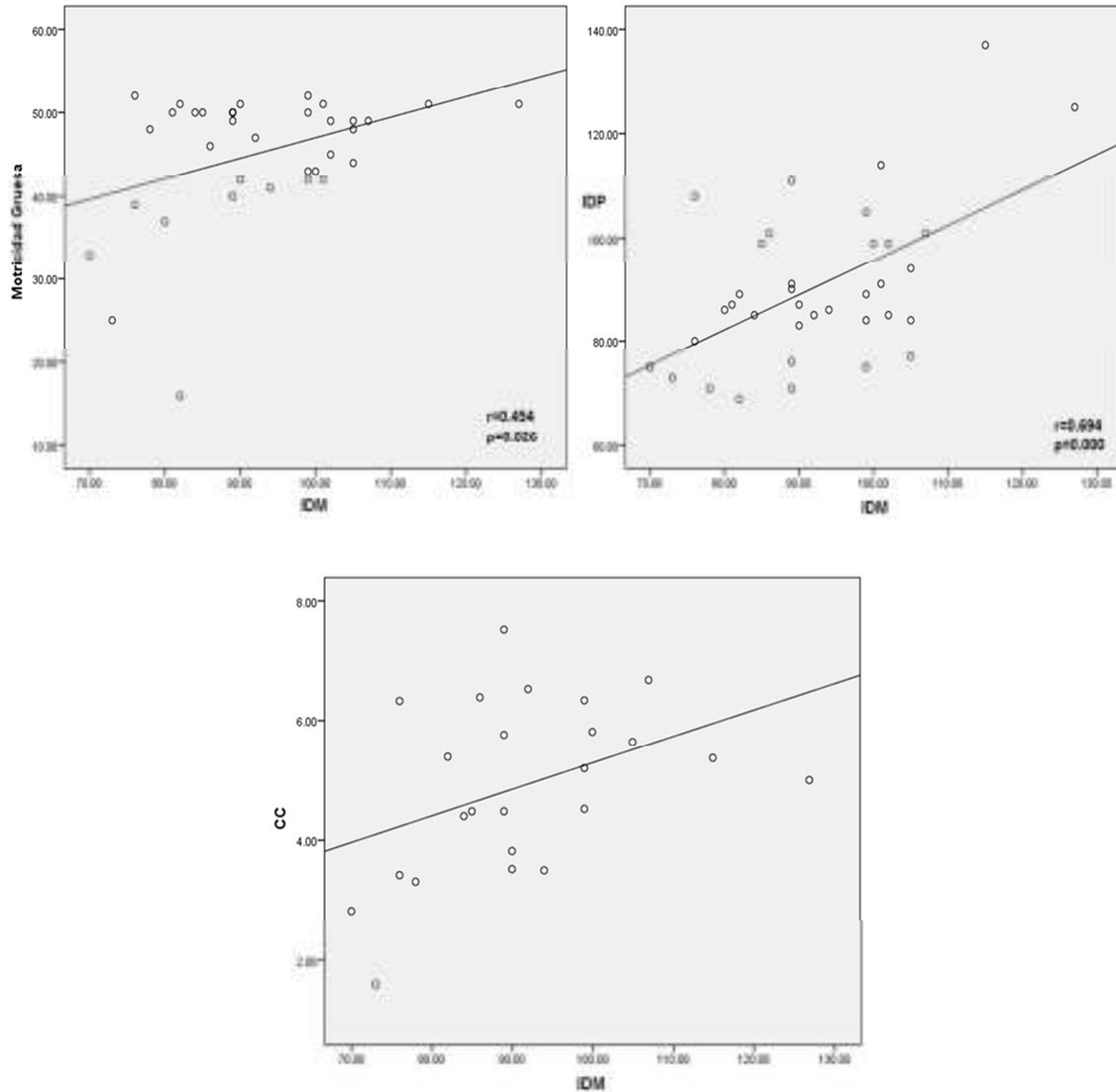


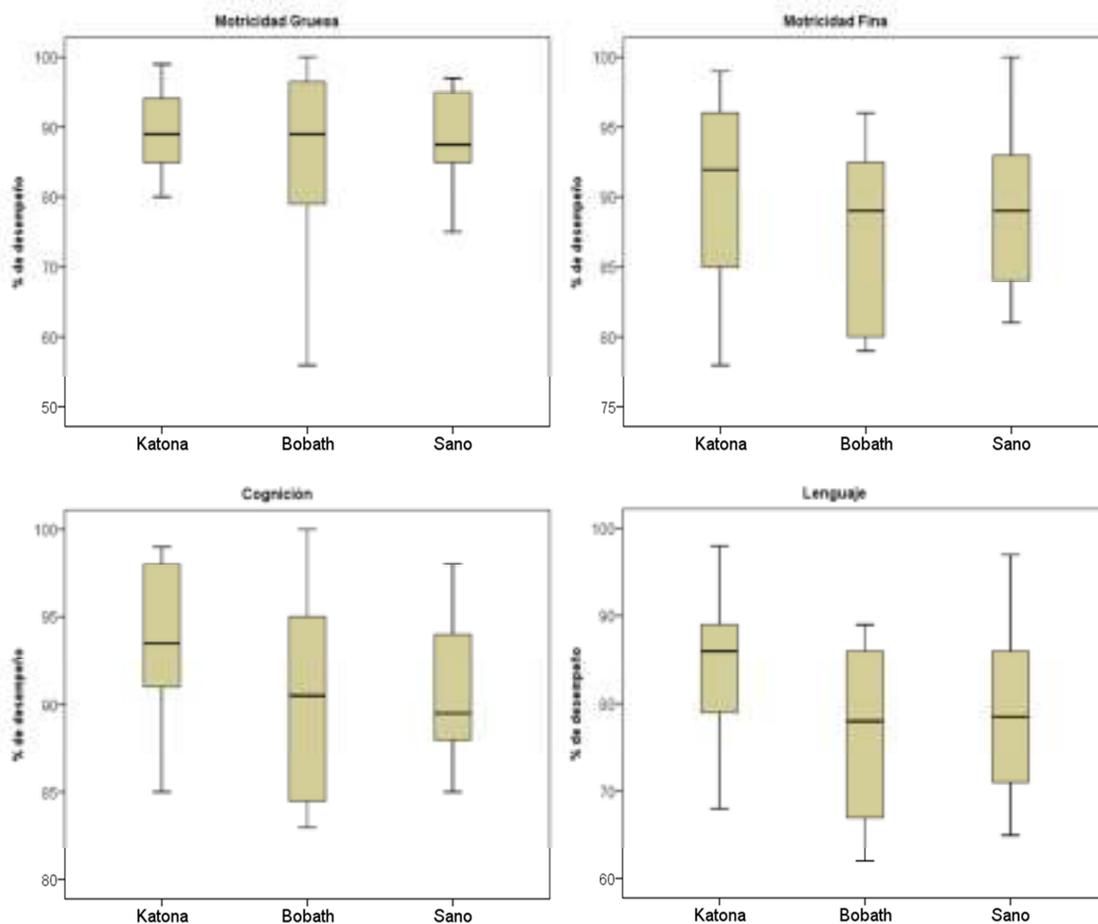
Figura 9 Correlación a los 12 meses. Se muestra la correlación entre el cuerpo calloso y la motricidad gruesa y el IDP, además la correlación entre el IDM y la motricidad gruesa, IDP y cuerpo calloso. Se señala el valor de r y p .

A los dieciocho meses de edad corregida se observó (tabla 9) que los grupos en tratamiento mejoraron ligeramente, sin ser una mejoría significativa ($p \geq 0.05$) con respecto a la evaluación del año de edad. En los porcentajes totales tampoco no se encontraron diferencias significativas ($p \geq 0.05$) en ninguna de las variables de la evaluación psicomotriz, en el Bayley, ni en los volúmenes del CC (Figura 11) entre los grupos de tratamiento. Se encontró correlación en las variables de la cognición y el lenguaje con las de la motricidad gruesa ($r=0.901$ IC 0.082-0.985 $p=0.000$) ($r=0.841$ IC 0.073-0.966 $p=0.000$), motricidad fina ($r=0.928$ IC 0.431-0.990 $p=0.000$) ($r=0.830$ IC

0.209-0.974 $p=0.000$) y el PDI ($r=0.666$ IC 0.248-0.946 $p=0.004$) ($r=0.833$ IC 0.259-0.965 $p=0.000$) respectivamente (Figura 12).

Evaluación 18 meses	Evaluación Psicomotriz				EDIB-II		IRM	
	Motricidad Gruesa	Motricidad Fina	Cognición	Lenguaje	IDM	IDP	CC	
Bobath	\bar{X}	89	89	90.5	78	87	92	5.96
	N	12	12	12	12	12	12	8
	Rango	58	52	64	62	26	48	2.8
Katona	\bar{X}	89	92	93.5	86	87	95.5	7.76
	N	14	14	14	14	14	14	7
	Rango	36	43	29	69	53	37	4.41
Control	\bar{X}	87.5	89	89.5	78.5	87	102	6.56
	N	10	10	10	10	10	10	4
	Rango	22	19	13	32	10	32	2.16

Tabla 9 Evaluación de los 18 meses. Se muestran las medianas (\bar{X}) de los porcentajes de desempeño, los rangos y el número de participantes (N) en cada una de las variables evaluadas.



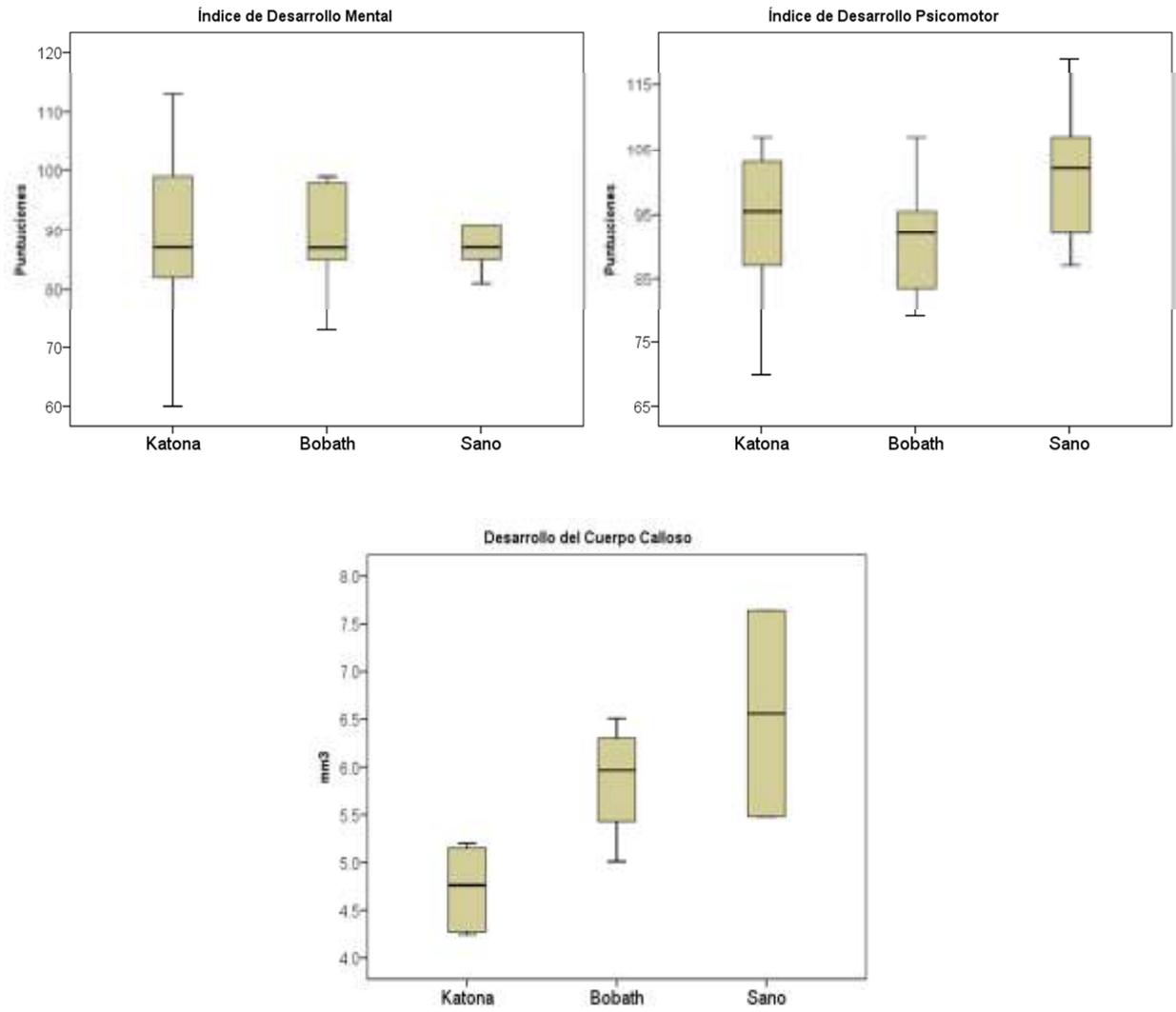
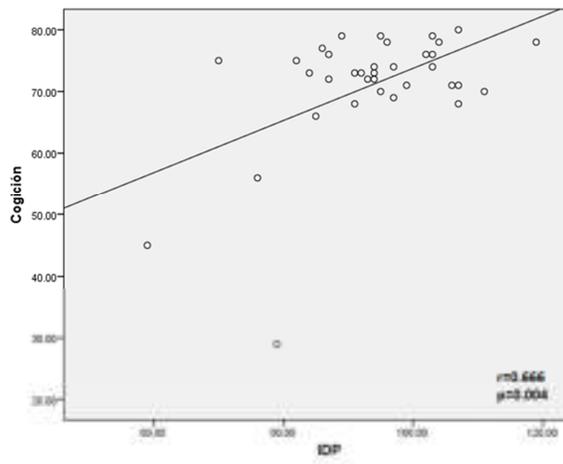
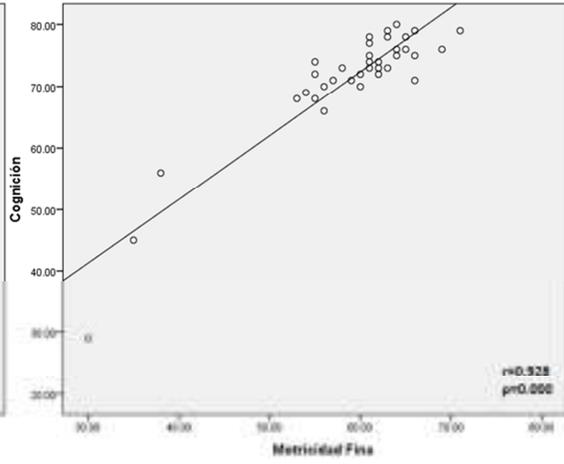
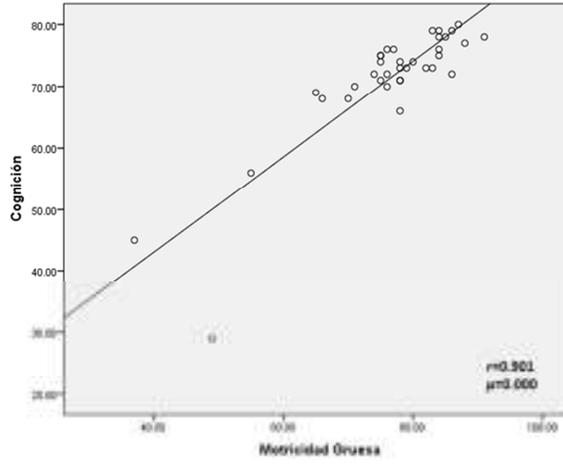


Figura 10 Evaluación a los 18 meses de edad corregida. En las gráficas se muestran la mediana, los valores mínimos y máximos, los percentiles 25, 50 y 75. No se observaron diferencias significativas.



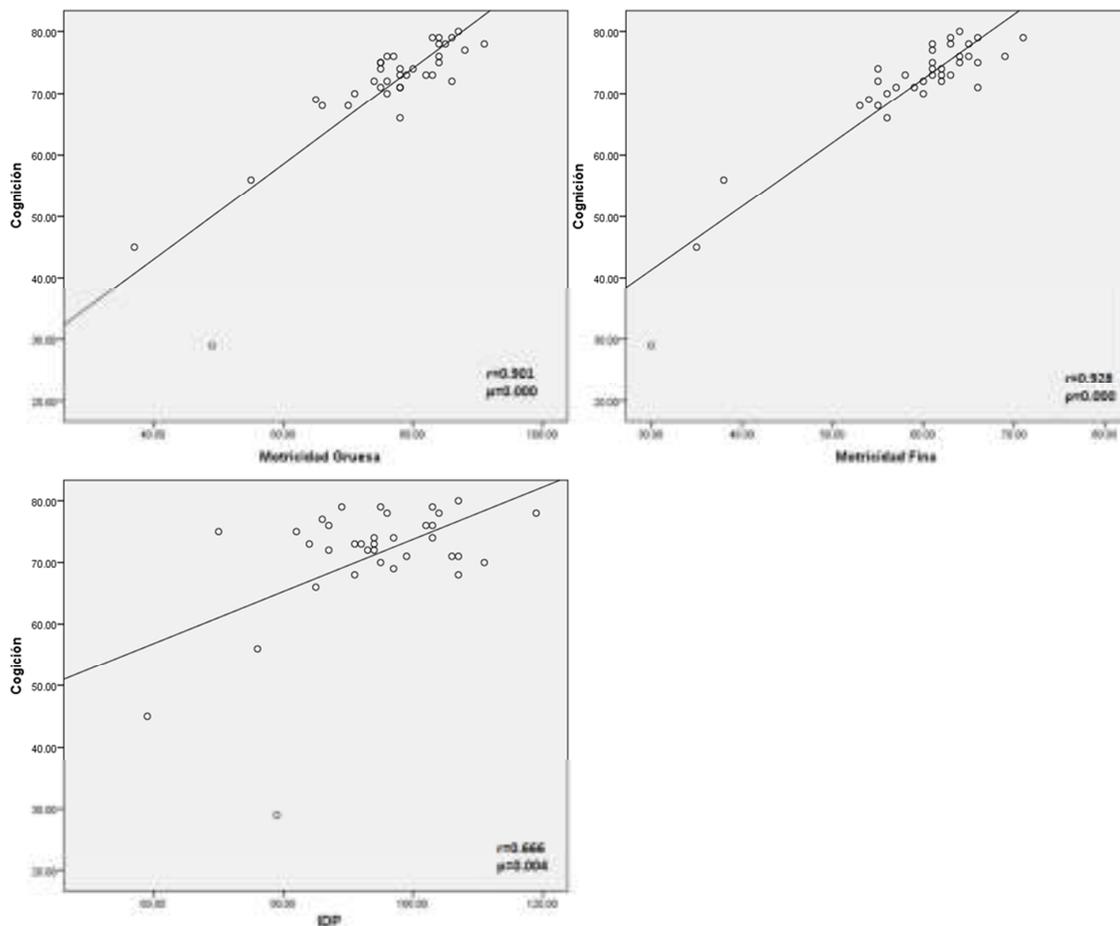
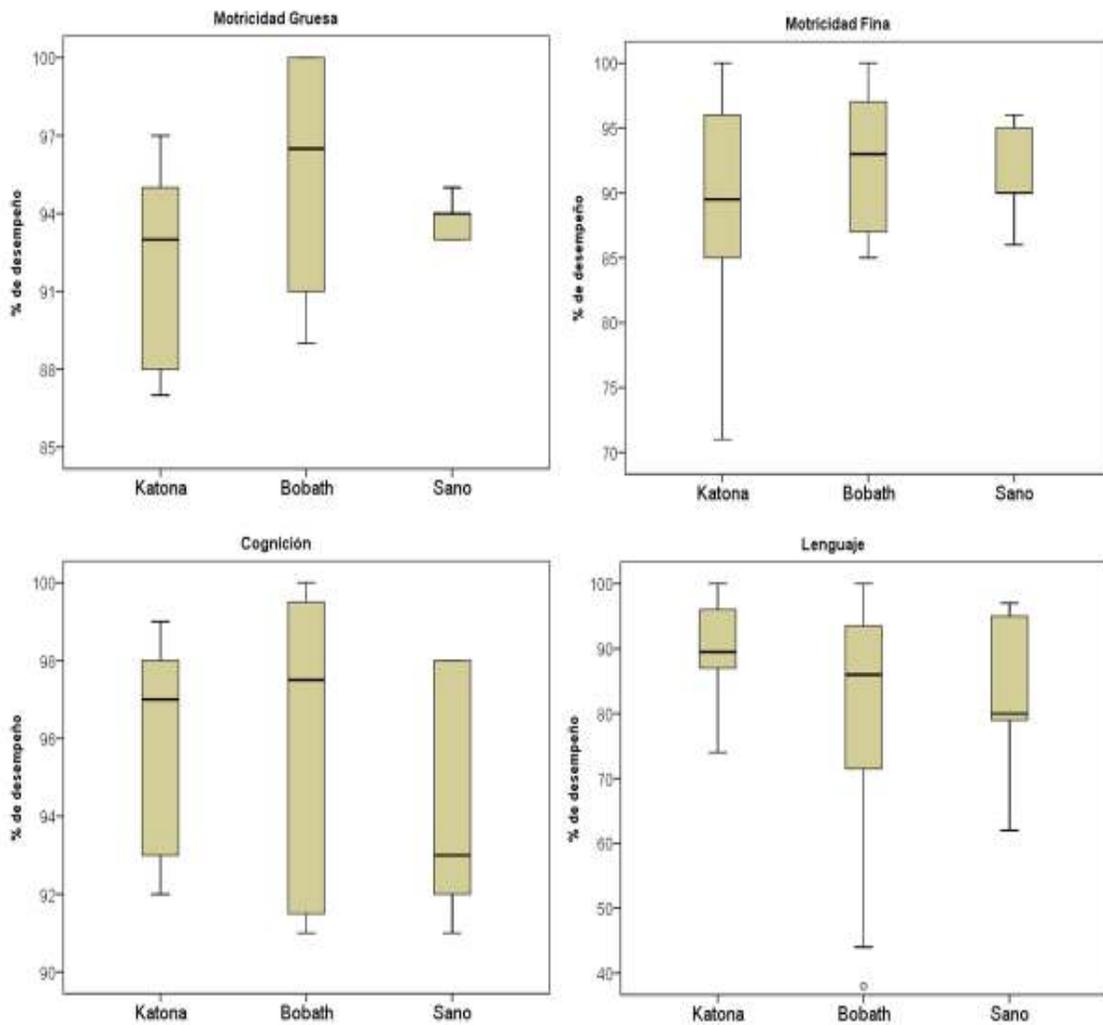


Figura 11 Correlación valoración 18 meses Se muestra la correlación entre las variables cognitivas (cognición y el lenguaje) y las variables motoras (motricidad gruesa, fina y el IDP). Se señalan los valores de r y p.

En la valoración de los dos años de edad corregida (tabla 10), no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables de los dos instrumentos de evaluación ni en los valores del CC. Es imprescindible señalar que ninguno de los grupos presenta puntuaciones que indiquen retraso en el desarrollo (figura 12). Se encontró correlación entre las mismas variables de la valoración anterior, en la cognición y el lenguaje con las variables de motricidad gruesa ($r=0.895$ IC 0.230-0.992 $p=0.000$) ($r=0.744$ IC 0.134-0.936 $p=0.000$), motricidad fina ($r=0.944$ IC 0.119-0.987 $p=0.000$) ($r=0.860$ IC 0.142-0.961 $p=0.000$) y IDP ($r=0.805$ IC 0.230-0.943 $p=0.000$) ($r=0.773$ IC 0.200-0.965 $p=0.000$) respectivamente (figura 13).

Evaluación 24 meses	Evaluación Psicomotriz				EDIB-II		IRM	
	Motricidad Gruesa	Motricidad Fina	Cognición	Lenguaje	IDM	IDP	CC	
Bobath	\bar{X}	96.5	93	97.5	86	94	96	6.83
	N	12	12	12	12	12	12	8
	Rango	52	50	52	62	28	67	3.37
Katona	\bar{X}	93	89.5	97	89.5	98	96	6.05
	N	14	14	14	14	14	14	11
	Rango	10	29	24	51	74	41	4.38
Control	\bar{X}	94	90	93	80	91	96	8.61
	N	10	10	10	10	10	10	4
	Rango	18	17	16	35	76	25	3.73

Tabla 10 Evaluación de los 24 meses. Se muestran las medianas (\bar{X}) de los porcentajes de desempeño, los rangos y el número de participantes (N) en cada una de las variables evaluadas.



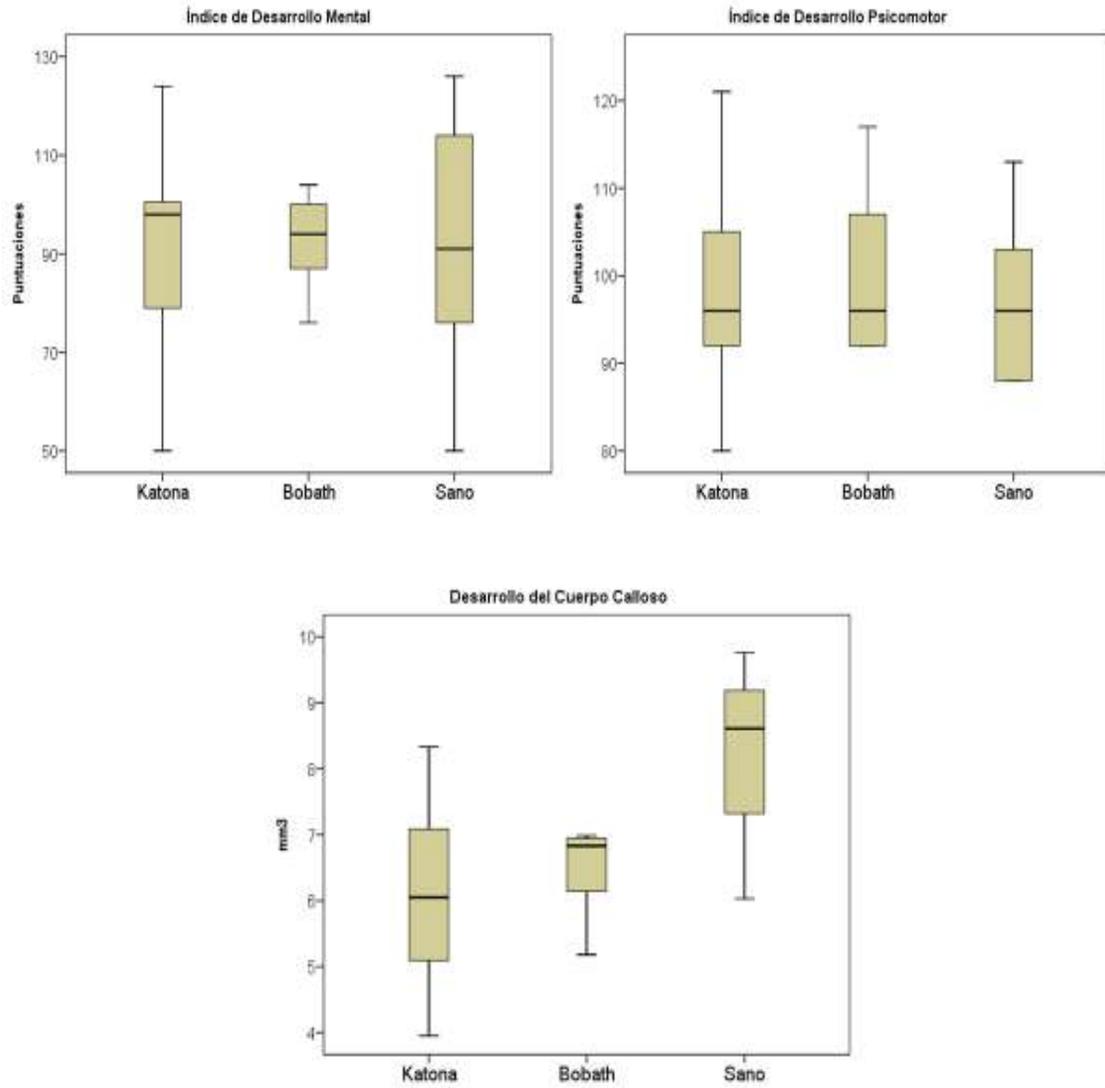
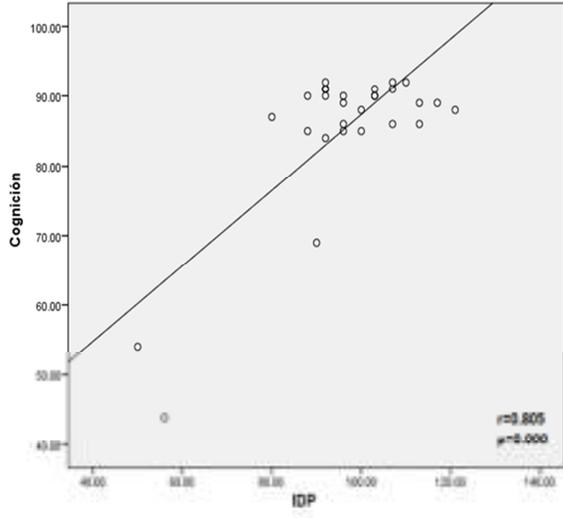
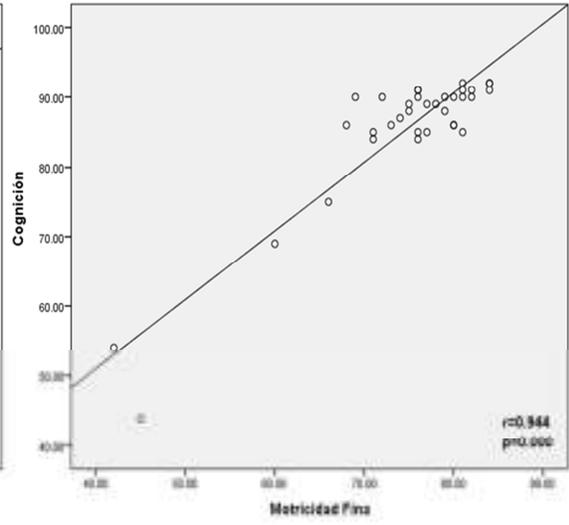
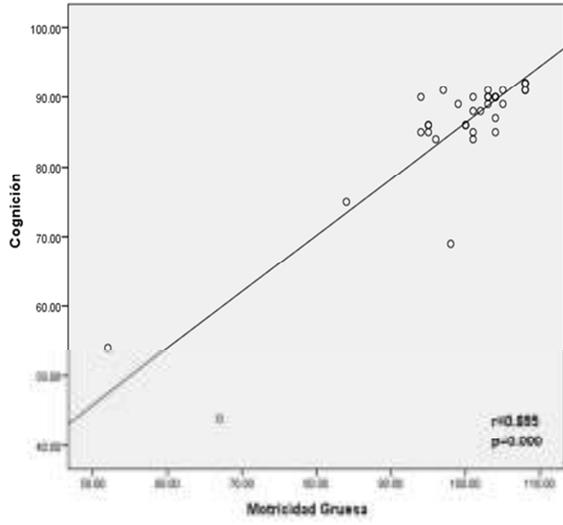


Figura 12 Valoración 24 meses. En las gráficas se muestran la mediana, los valores mínimos y máximos, los percentiles 25, 50 y 75. No se observaron diferencias significativas.



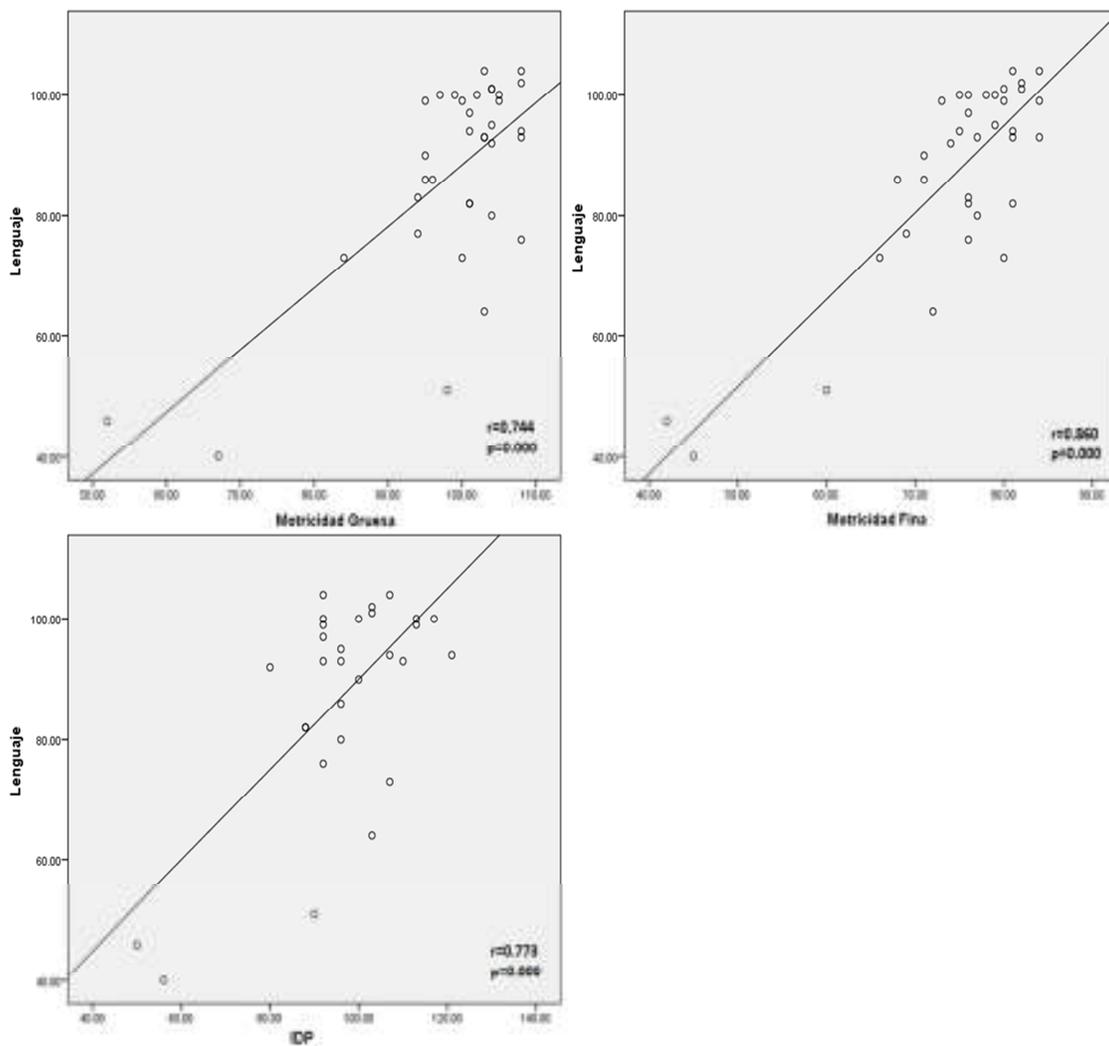


Figura 13 Correlaciones valoración 24 meses. Se muestra la correlación entre las variables cognitivas (cognición y el lenguaje) y las variables motoras (motricidad gruesa, fina y el IDP). Se señalan los valores de r y p.

El seguimiento del desempeño psicomotor en cada una de las variables mostró que durante los primeros meses, los pacientes con tratamiento Katona mejoran significativamente, mientras que los que recibieron tratamiento Bobath lo hicieron después, sin embargo a partir de los dieciocho meses de edad corregida, el desempeño de los dos grupos en tratamiento fue prácticamente similar al del grupo control sano. Las diferencias que se observaron en un inicio, progresivamente fueron minimizando hasta dejar de ser estadísticamente diferentes (Figuras 14, 15, 16, 17).

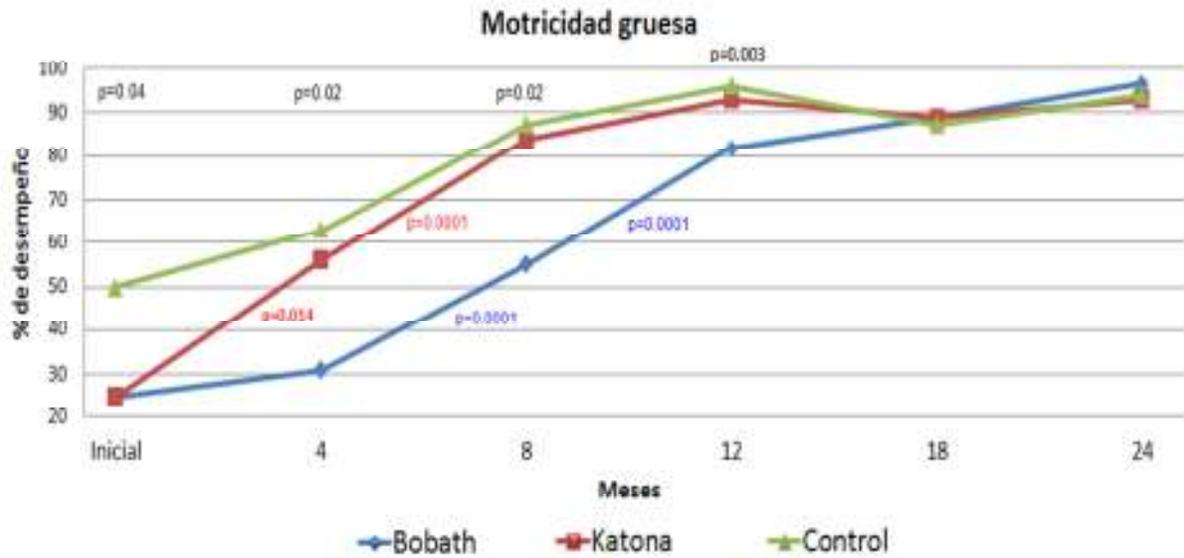


Figura 14 Evolución de la motricidad gruesa durante los 24 meses. Se muestra el desarrollo de la motricidad gruesa, en azul el grupo Bobath, en rojo el grupo Katona y en verde el grupo control sano. En texto negro las diferencias significativas entre los grupos al inicio del tratamiento, a los cuatro y ocho meses, en texto a colores las diferencias significativas entre las evaluaciones del mismo grupo.

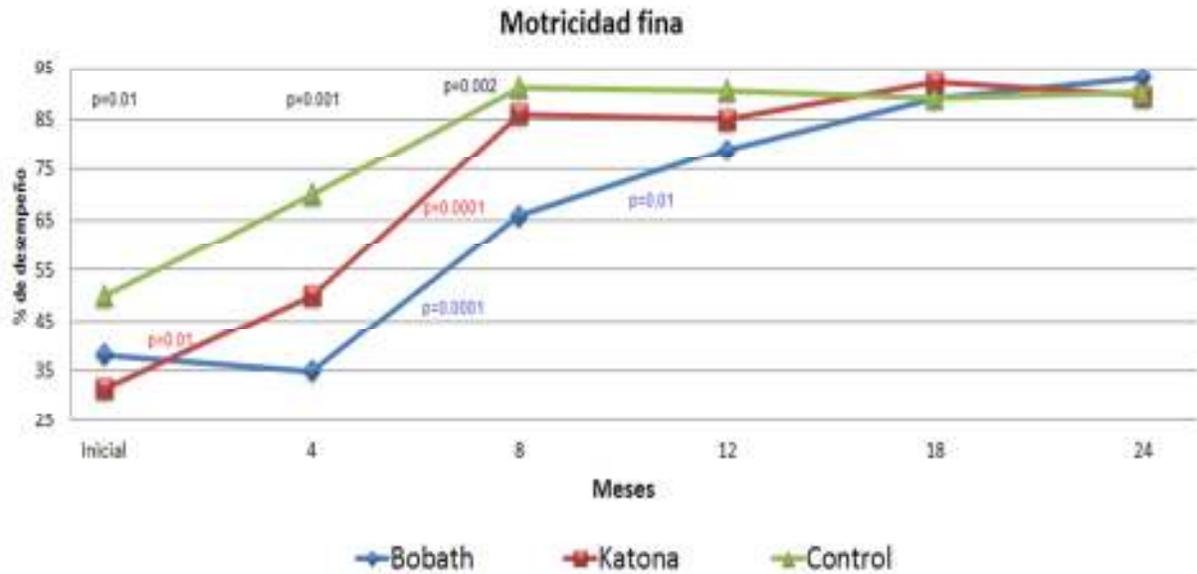


Figura 15 Evolución de la motricidad fina durante los 24 meses. Se muestra el desarrollo de la motricidad fina, en azul el grupo Bobath, en rojo el grupo Katona y en verde el grupo control sano. En texto negro las diferencias significativas entre los grupos al inicio del tratamiento, a los cuatro y ocho meses y en texto a colores las diferencias significativas entre las evaluaciones del mismo grupo.

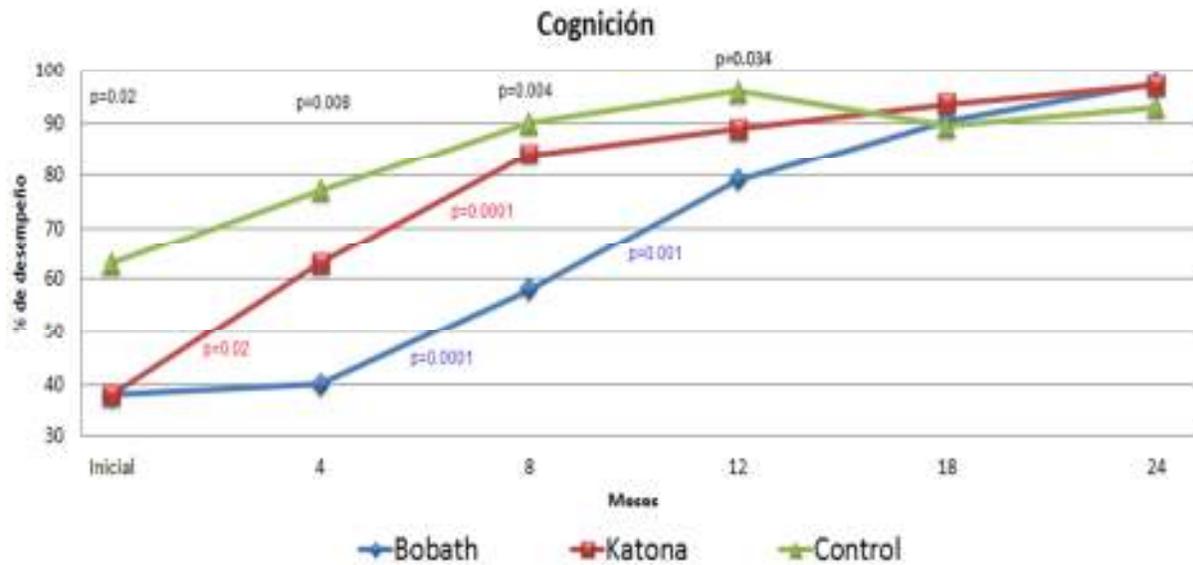


Figura 16 Evolución de la cognición durante los 24 meses. Se muestra el desarrollo de la cognición, en azul el grupo Bobath, en rojo el grupo Katona y en verde el grupo control sano. En texto negro las diferencias significativas entre los grupos al inicio del tratamiento, a los cuatro y ocho meses y en texto a colores las diferencias significativas entre las evaluaciones del mismo grupo.

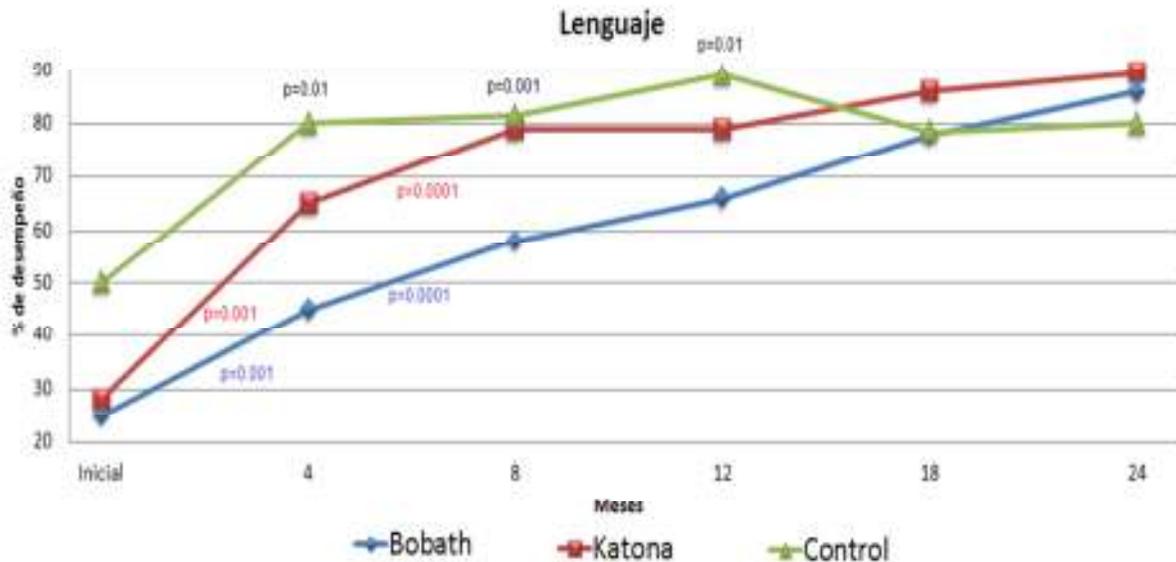


Figura 17 Evolución del lenguaje durante los 24 meses. Se muestra el desarrollo del lenguaje, en azul el grupo Bobath, en rojo el grupo Katona y en verde el grupo control sano. En texto negro las diferencias significativas entre los grupos al inicio del tratamiento, a los cuatro, ocho y doce meses y en texto a colores las diferencias significativas entre las evaluaciones del mismo grupo.

En el IDM e IDP del Bayley, se observó que en la valoración de los 8 meses muestran puntuaciones que se clasifican con retraso moderado y significativamente diferente que el otro grupo en tratamiento, y solo a los 12 meses el IDP es significativamente menor en el grupo de tratamiento Bobath sin ser significativa la diferencia (Figura 18). En el volumen del cuerpo calloso se observa un incremento progresivo sin mostrar diferencias significativas entre los grupos (Figura 19).

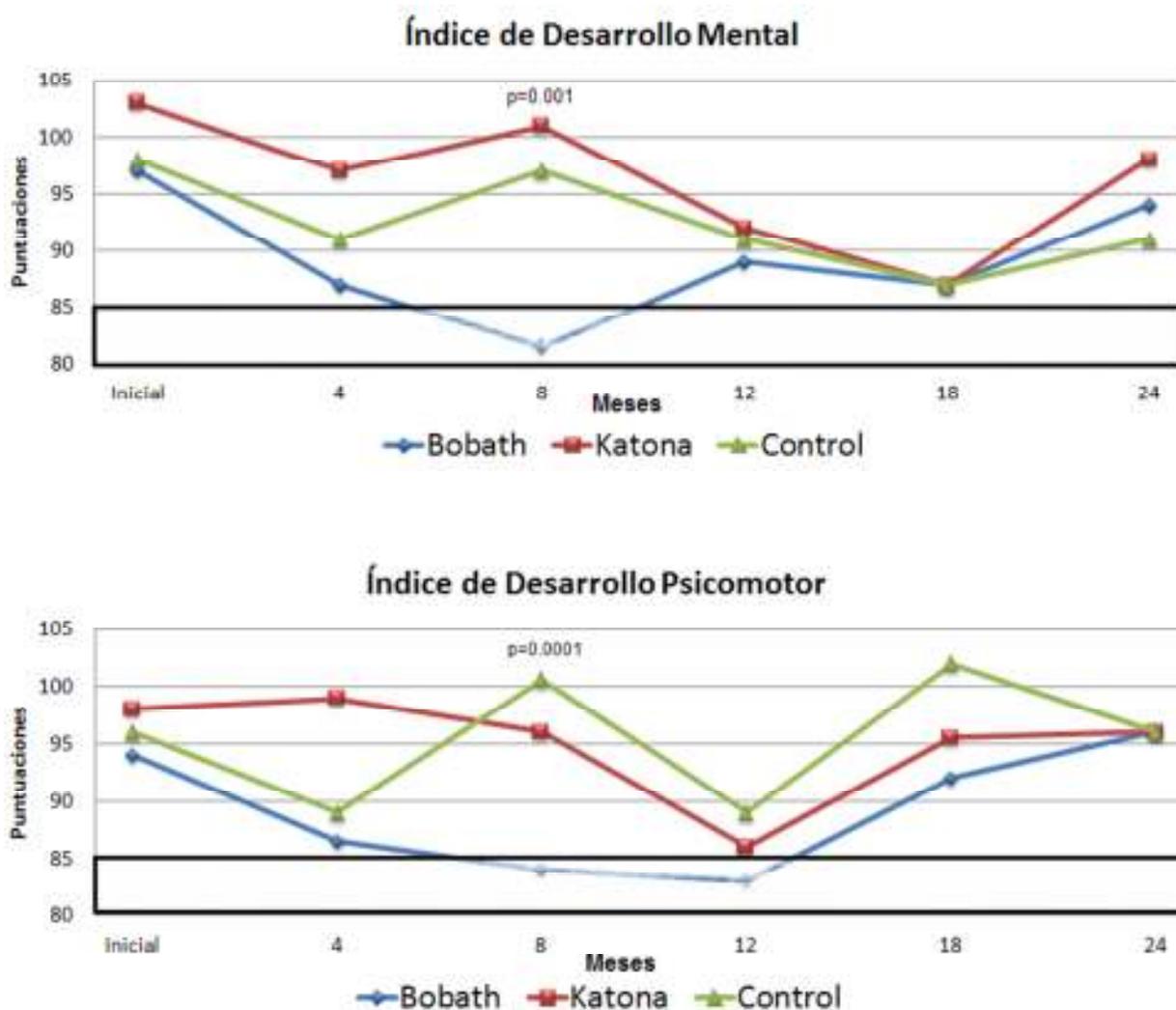


Figura 18 Seguimiento Evaluación Bayley. Se muestra el seguimiento del índice de desarrollo mental y psicomotor del Bayley, en azul el grupo Bobath, en rojo el grupo Katona y en verde el grupo control sano. En texto negro las diferencias significativas a los ocho meses. Dentro del rectángulo se encierran las puntuaciones que clasifican con retraso moderado.

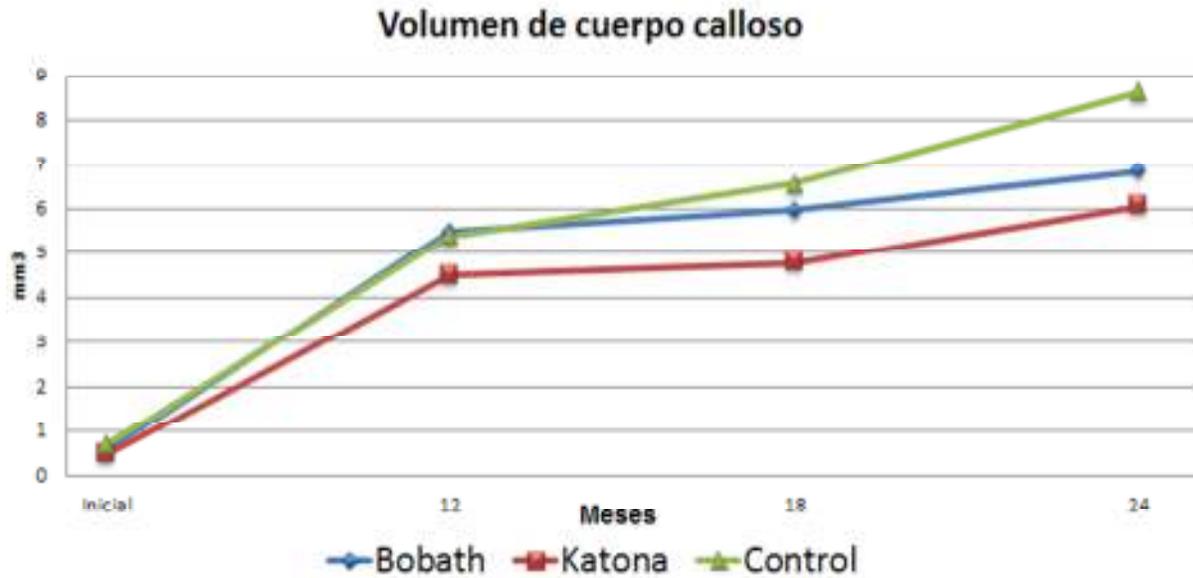


Figura 19 Desarrollo CC durante 24 meses. Se muestra el crecimiento del cuerpo calloso, en azul el grupo Bobath, en rojo el grupo Katona y en verde el grupo control sano.

En la consolidación de los hitos de desarrollo se observó que solamente durante los primeros patrones de desarrollo se encuentran diferencias: control cefálico ($p=0.005$) y la sedestación ($p=0.0001$) entre el grupo de tratamiento Bobath con el grupo de tratamiento Katona y el grupo Control. En la consolidación de las reacciones de protección ($p=0.005$) fue solamente entre el grupo control y el grupo de tratamiento Bobath. Posteriormente no se observan diferencias significativas en ninguno de los patrones de desarrollo, a partir del arrastre, las semanas de consolidación de los grupos son muy parecidas (Figura 20). Además, se encontró relación entre la consolidación de la marcha y el volumen del cuerpo calloso a los 18 meses (Figura 21).

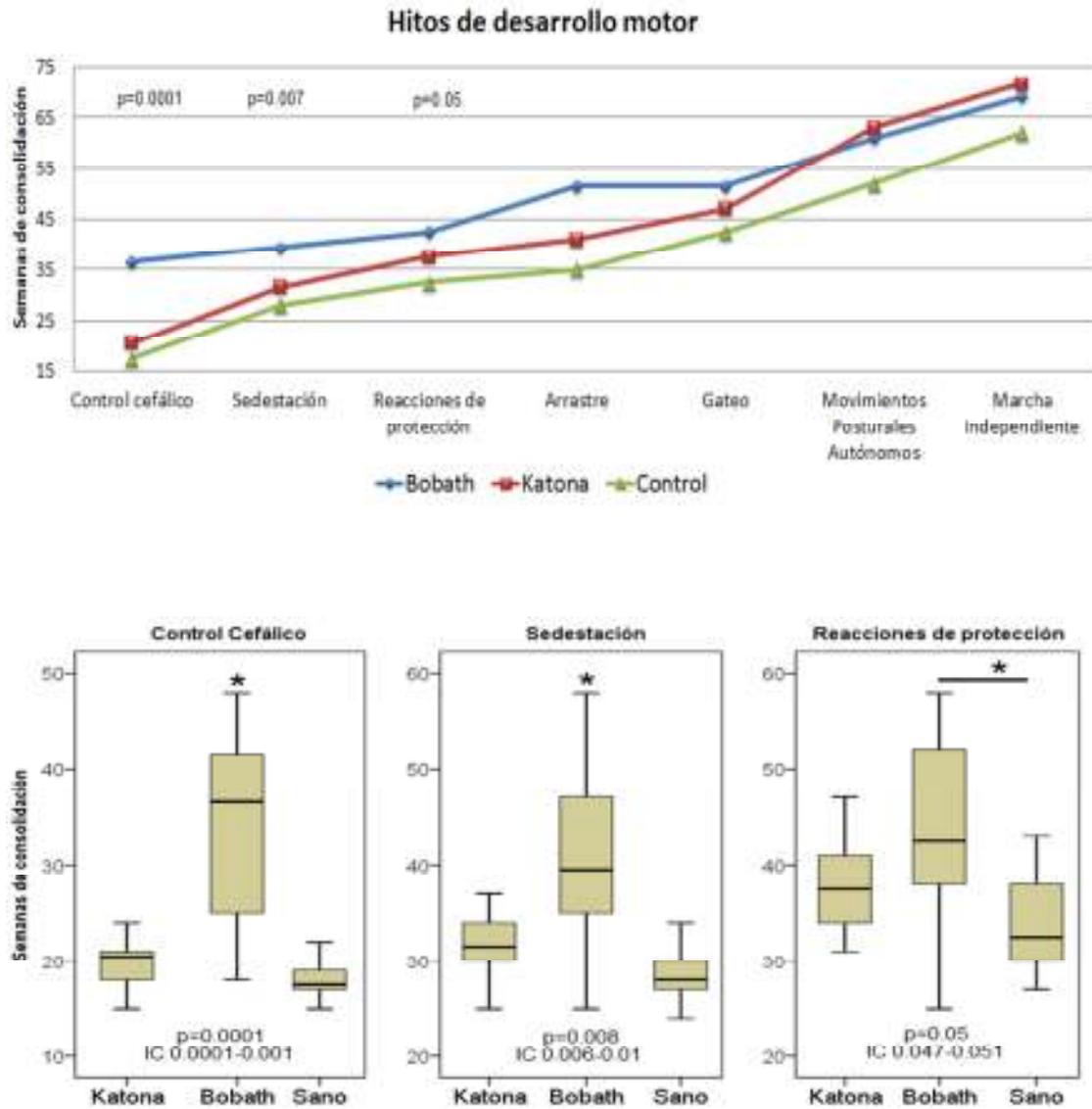


Figura 20 Evolución en la consolidación de los hitos del desarrollo motor grueso. Se muestra el seguimiento de la consolidación de los hitos de desarrollo, en azul el grupo Bobath, en rojo el grupo Katona y en verde el grupo control sano. En la parte inferior los hitos donde hay diferencias significativas. Se muestra el valor de p e IC.

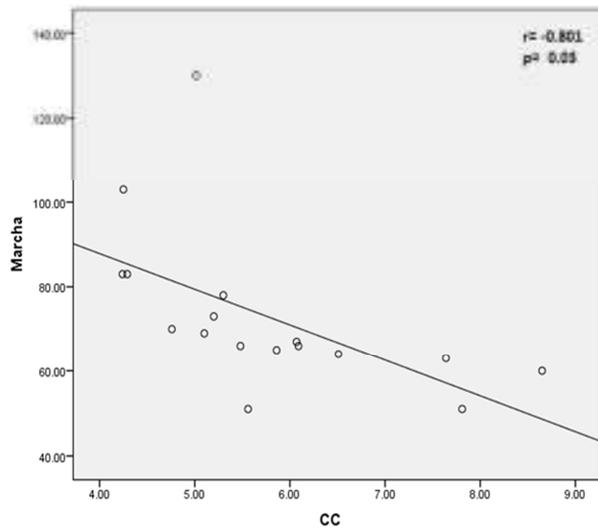


Figura 21 Relación entre la marcha independiente y el volumen del CC. Se señalan los valores de r y p .

Discusión

El daño cerebral perinatal condiciona de manera importante el desarrollo, y este puede verse limitado en diferentes esferas, como la sensorial, la motora, la cognitiva, el lenguaje, entre otras. Sin embargo, la pronta implementación de un tratamiento y el seguimiento a largo plazo puede minimizar los efectos patológicos en el desarrollo de los lactantes.

El ambiente enriquecido, la interacción social y el entrenamiento físico son vehículos que favorecen la plasticidad del sistema nervioso y la recuperación funcional compensatoria. Hay evidencia de que el ambiente enriquecido promueve la síntesis de neurotransmisores en la lesión cerebral (Segovia, y otros 2006), además de que el ejercicio físico y el entrenamiento mejoran las condiciones de recuperación funcional (Will, y otros 2004).

Hoy en día no hay una descripción de lo que sería un ambiente enriquecido para los recién nacidos (como en los estudios con ratas), sin embargo la estimulación multisensorial puede equipararse con ello. Durante el tratamiento, fue fundamental la propiocepción a través de la palpación, el cambio de posturas y la motricidad espontánea y provocada; la estimulación visual a través de la presentación de auxiliares como los estímulos para la atención (Gutiérrez Hernández y Harmony 2007), además de la estimulación auditiva, que tiene lugar con la voz del ejecutor de la terapia, principalmente.

Los factores intrínsecos del tratamiento, como son la estimulación multisensorial y el entrenamiento motor intensivo, probablemente intervinieron en los procesos plásticos y en el desarrollo cerebral, para de esta manera ser la base de la habilitación de la función después del daño cerebral perinatal, por lo tanto, el lactante mostró mejoría en su desempeño psicomotor.

La plasticidad cerebral tiene un enorme margen dinámico que se expresa a través del desarrollo (Katz y Callaway 1992), pero se puede potenciar a través de la experiencia

(Chaudhury, y otros 2015). Es aquí, donde la estimulación multisensorial y el entrenamiento intensivo juegan un papel preponderante en el desarrollo del niño, ya que son catalizadores del proceso.

El periodo inmediato postnatal es importante en la formación de los circuitos neuronales, ya que es una ventana temporal en la que la actividad cerebral y la organización neuronal se relacionan de manera trascendente por el refinamiento sináptico, mientras que la flexibilidad de los circuitos se reduce de manera paralela (Desai, y otros 2002). La actividad cerebral está influenciada por la experiencia, particularmente después del nacimiento, por lo que es imprescindible proporcionar los estímulos multisensoriales, los cuales deben ser de origen vestibular, visual, auditivo, propioceptivo, etc.

En la literatura hay evidencias, de que la estimulación de una modalidad sensorial, llega a activar diversas zonas de la corteza cerebral, además de la correspondiente para cada una de ellas. Finney, Fine, & Dobkins (2001) en su estudio con RMf, midieron la actividad evocada visualmente en las áreas auditivas de dos grupos de estudio, con audición normal (n=6) y con hipoacusia (n=6). Encontraron activación en una región de la corteza auditiva derecha en el grupo de sujetos sordos, que se corresponden a las áreas 42 y 22 de Brodmann, así como también en el área 41, que representa a la corteza auditiva primaria, demostrando con esto la participación de la corteza auditiva ante estímulos visuales en sujetos con sordera temprana. Concluyen que el cerebro tiene una capacidad grande para reorganizarse en respuesta a la remoción temprana de una aferencia en desarrollo de cualquier modalidad sensorial.

En un segundo estudio (Finney, Clementz, y otros 2003), se utilizó Magneto encefalografía (MEG) en sujetos sordos (n=5) y con audición normal (n=5). Se evaluó si la corteza auditiva, desprovista de su entrada sensorial normal, trata de servir a la modalidad visual en el procesamiento de estímulos. Se observó actividad en la corteza auditiva derecha en el procesamiento del estímulo visual solo en sujetos sordos, no así en los participantes con audición normal. Concluyen que la eliminación de una

modalidad sensorial conduce a la reorganización neuronal de las modalidades restantes.

Con la actividad física y el entrenamiento intensivo de conductas motoras, complementadas con actividades cognitivas, se procura la activación cerebral a partir de la estimulación de los diferentes sistemas sensoriales, con lo cual se pretende que los circuitos neuronales se reorganicen, a pesar de la lesión cerebral perinatal, para ser funcionales. El entrenamiento repetitivo e intensivo de un programa motor supone la mejoría sustancial en la conducta que se está habilitando (Karni, y otros 1995, Wittenberg, y otros 2003, Silva-Lima, y otros 2010) principalmente, pero también auxilia a las otras modalidades.

El tratamiento proporcionado fue diferente en esencia, aunque persiguiendo el mismo objetivo, minimizar las secuelas del daño cerebral perinatal. En el grupo de terapia Bobath, se priorizó el fomentar posturas adecuadas a través de patrones que influyen sobre el tono muscular. Por el otro lado, en el grupo de terapia Katona, se estimularon patrones motores que permiten la verticalización y la locomoción. La estimulación que se ofreció con las dos terapias fueron distintas, por lo tanto las aferencias sensoriales que tuvo el sistema nervioso también fueron diferentes.

La metodología Katona, se ha descrito como un tratamiento exitoso durante los primeros meses postnatales cuando el daño cerebral no ha dejado su impronta (Karmel, y otros 1986, Katona 1988, 1989, Porrás-Katz y Harmony 2007) en el desarrollo; por otro lado la terapia Bobath ha mostrado sus resultados en la inhibición de patrones anormales, cuando el daño cerebral ya es manifiesto en la conducta (Bobath 1982, Muzaber y Schapira 1998, Lennon, Baxter y Ashburn 2001). Esto es particularmente importante, debido a que los principales avances del beneficio terapéutico se observan en dos momentos diferentes, mientras el tratamiento Katona es más efectivo durante los primeros ocho meses, la terapia Bobath muestra sus efectos en un tiempo posterior.

Esta diferencia en las aferencias sensoriales y la mejoría en el desempeño psicomotor en diferente tiempo pueden estar relacionadas con los periodos críticos de aprendizaje

dependientes de la experiencia. El periodo crítico es un breve periodo de tiempo, determinado por controles específicos intrínsecos, en el cual la plasticidad se vuelve excepcional, y las aferencias sensoriales son especialmente importantes para la organización y el fortalecimiento del diseño cortical funcional (Hensch 2004, Hensch y Bilimoria 2012). Durante los primeros meses postnatales, la sinaptogénesis es dependiente de manera trascendental de la experiencia, por lo que con la estimulación repetitiva, un gran número de sinapsis débiles con espinas móviles son moldeadas en un repertorio selecto de sinapsis fuertes con espinas estables (Majewska y Sur 2003, Oray, Majewska y Sur 2004).

Algunos estudios señalan que los prematuros que presentan alteraciones en las evaluaciones durante las primeras semanas postnatales, y no reciben ningún tipo de tratamiento terapéutico, muestran problemas en su desarrollo posteriormente a los diez y dieciocho meses (Lundqvist-Persson, y otros 2012, Ballot, y otros 2012). Harmony y cols. (2015) describen que es significativamente ($p=0.005$) mayor el porcentaje de los niños con daño cerebral y con tratamiento neurohabilitatorio que presentan desarrollo psicomotor normal comparados con aquellos que, por abandono, no fueron tratados (90% - 38% respectivamente).

El desarrollo del cuerpo caloso fue similar en los grupos de tratamiento, por debajo del grupo control, pero sin diferir de manera significativa. Esto es importante de señalar, debido a que en un estudio previo (Barrera-Reséndiz 2007) se describió que los volúmenes promedio de cuerpo caloso superiores a 5 mm^3 se correlacionan con un desempeño motor y cognitivo dentro de los parámetros normales. El desarrollo del cuerpo caloso es importante para el desempeño psicomotriz.

En estudios anteriores (Van Kooij, y otros 2007, Mathew, y otros 2013), han señalado la correlación existente entre el desarrollo del cuerpo caloso y el desempeño motor. En el trabajo de Van Kooij y cols. (2007) se evaluaron 108 niños (61 con encefalopatía neonatal y 47 control) de 9 y 10 años de edad, con la Movement Assessment Battery for Children y el volumen del CC. De manera general, se encontró que el volumen del CC es menor en los niños que tuvieron como antecedente la encefalopatía neonatal en

comparación con los controles, y de manera particular, la parte medial y posterior del CC. Los autores concluyen que el volumen menor del CC en estas regiones explica el pobre desempeño motor de los niños con encefalopatía neonatal.

En el estudio de Mathew y cols. (2013), evaluaron a 6 prematuros (28-32 SG) a las 42 semanas post-concepcionales con la prueba neonatal Hammersmith y el CC (valores de anisotropía fraccional -FA- y difusión media -DM-). Los autores encontraron una correlación positiva entre los valores de FA con las puntuaciones de las subcategorías motoras ($\rho=0.857$, $p=0.007$) y correlación negativa con el DM ($\rho=-0.714$, $p=0.047$). Concluyeron que un mejor desarrollo y maduración del CC está asociado con un mejor desempeño motor.

En el presente trabajo, las variables del desempeño motor se correlacionaron de manera positiva con las del cognitivo, lo que puede sugerir que estos dos aspectos están fuertemente ligados en el desarrollo. Sakurada, Hirai, & Watanabe (2015) describen esta relación de manera recíproca, donde el entrenamiento motor mejora el desempeño cognitivo y las tareas cognitivas perfeccionan la ejecución del movimiento.

Conclusiones

La prematuridad es una condición que presenta muchas situaciones adversas al desarrollo, principalmente para el sistema nervioso. De manera frecuente se asocia con una variedad de lesiones cerebrales perinatales, entre las principales podemos mencionar a la lesión de la sustancia blanca (focal o difusa). Estas alteraciones, en diversos estudios han sido relacionadas con retraso en el desempeño motor y cognitivo; sin embargo, el entrenamiento intensivo multisensorial promueve, favorece y estimula cambios internos que modifican la organización cerebral, debido a la condición plástica del sistema nervioso y la sinaptogénesis durante las primeras semanas postnatales, que es en gran proporción dependiente de la experiencia.

- a) Las puntuaciones del desempeño motor grueso, motor fino, cognición y lenguaje, en los sujetos control fueron mayores durante los primeros doce meses comparados con los grupos de prematuros con tratamiento.
- b) El grupo de prematuros con daño cerebral perinatal y tratamiento Bobath obtuvo las puntuaciones más bajas y mostró diferencias significativas con el grupo de tratamiento Katona durante los primeros ocho meses, mientras que con el grupo control sano durante los primeros doce meses de edad corregida.
- c) El grupo de prematuros con daño cerebral y tratamiento Katona obtuvo puntuaciones parecidas al grupo control a partir de los ocho meses de edad corregida.
- d) El grupo de prematuros con daño cerebral y tratamiento Bobath obtuvo puntuaciones parecidas al grupo control hasta los dieciocho meses de edad corregida.
- e) No hubo diferencias significativas en el volumen del cuerpo calloso entre los grupos de tratamiento y control.
- f) El grupo de prematuros con daño cerebral y tratamiento Bobath consolidó significativamente después los hitos de desarrollo de motor grueso de control cefálico, la sedestación y las reacciones de protección.
- g) Se relacionó el desempeño motor y el desempeño cognitivo.

h) Se relacionó el volumen del cuerpo calloso y el desempeño motor y el cognitivo; además de la consolidación de la marcha.

Se observó que la estimulación planeada, individualizada y dirigida a minimizar las alteraciones que se detectaron desde un inicio, mejoró el desempeño de la conducta motora y cognitiva. La metodología Katona fue concebida como un programa diagnóstico y terapéutico, se pudo evidenciar que sus principales avances se alcanzan durante los primeros ocho meses. Por otra parte la técnica Bobath, cuyos fundamentos son los de inhibición y facilitación de movimientos (que se enfocan a la corrección de alteraciones), sus alcances se observan en un tiempo posterior. Sin embargo a pesar de las diferencias durante los primeros meses, a los dos años de edad se observa que el desarrollo conductual (motor y cognitivo) se ve favorecido cuando el inicio del tratamiento es durante las primeras semanas postnatales.

Limitantes del estudio.

- 1) El número de participantes es muy pequeño, un gran porcentaje de participantes abandonó el proyecto a pesar de los esfuerzos por mantener a los mismos, por lo cual se debe diseñar entonces una estrategia para comprometerlos hacia el final del proyecto.
- 2) La ausencia de grupo control real, prematuros con daño y sin tratamiento con seguimiento por veinticuatro meses, este grupo es complejo de formar, principalmente por cuestiones éticas no es posible privar a un lactante del tratamiento cuando este lo requiere.

Por último, se exhorta a dar continuidad a nuevas investigaciones que refuercen este trabajo, complementar lo anterior con un grupo trabajado con una metodología alterna a las anteriores; cito por ejemplo el método Vojta, técnica que se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de la parálisis cerebral, consistente en evocar los patrones de postura y movimiento a través de dos patrones de la locomoción refleja: reptación refleja en decúbito prono y volteo reflejo en decúbito supino y lateral. Por otro lado la técnica Doman-Delacato, basado en el trabajo de Temple Fay, quien argumenta que el niño debe empezar a aprender los patrones de movimientos haciendo movimientos similares a los de los anfibios y reptiles, aplicada en niños con antecedentes de lesión cerebral.

Otra alternativa puede ser iniciar el tratamiento habilitatorio desde la estancia intrahospitalaria. El masaje infantil es una propuesta que se ha utilizado esencialmente en el incremento de peso, pero se han estudiado también los efectos positivos que tiene sobre el desarrollo cerebral. Sus principales argumentos son los cambios metabólicos que desencadenan el contacto y la estimulación táctil.

Referencias.

- Achiron, R, y Achiron, A. 2001. «Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study.» *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 (4): 343–347.
- Afifi, Adel K, y Ronald A Bergman. 2006. «Control de la postura y el movimiento.» En *Neuroanatomía Funcional*, de Adel K Affifi y Ronald A Bergman, traducido por Jorge Orizaga Samperio, 411-420. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana.
- Allin, Matthew, Hideo Matsumoto, Alastair M Santhouse, Chiara Nosarti, Mazin H. S. AlAsady, Ann L Stewart, Larry Rifkin, y Robin M Murray. 2001. «Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term.» *Brain* 124 (1): 60-66.
- Altman, Douglas G, y J Martin Bland. 2005. «Treatment allocation by minimisation.» *British Medical Journal* 330 (7495): 843.
- Alvarado Ruiz, Gerardo Alberto, María del Carmen Sánchez Pérez, y Mario Antonio Mandujano Valdés. 2010. *EVANENE. Evaluación de Neurodesarrollo del Neonato*. México Distrito Federal: Universidad Autónoma Metropolitana.
- Amiel-Tison, C. 2001. «Patología hipóxico-isquémica en el recién nacido prematuro.» En *Neurología Perinatal*, de C Amiel-Tison, 175-185. España: MASSON.
- Anderson, Nigel G, Isabelle Laurent, Nick Cook, Lianne Woodward, y Terrie E Inder. 2005. «Growth Rate of Corpus Callosum in Very Premature Infants.» *American Journal of Neuroradiology* 26 (10): 2685–2690.
- Anderson, Vicki, y Cressida Moore. 1995. «Age at injury as a predictor of outcome following pediatric head injury: A longitudinal perspective.» *Child Neuropsychology* 1 (3): 187-202.
- Avecilla Ramirez, Gloria Nélica, Salvador Ruiz Correa, José Luis Marroquin, Thalía Harmony, A Alba, y Omar Mendoza Montoya. 2011. «Electrophysiological auditory responses and language development in infants with periventricular leukomalacia.» *Brain and Language* 119 (3): 175-183.
- Aylward, G P. 2002. «Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores.» *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 8 (4): 234-240.

- Ballot, Daynia E, Joanne Potterton, Tobias Chirwa, Nicole Hilburn, y Peter A Cooper. 2012. «Developmental outcome of very low birth weight infants in a developing country.» *BioMedical Pediatrics* 12 (11): 1-10.
- Barkovich, AJ. 2003. «Anomalies of the corpus callosum and cortical malformations.» En *Disorders of Neuronal Migration*, de PG Barth, 83–103. Londres: Mac Keith.
- Barnea-Goraly, N, V Menon, M Eckert, L Tamm, R Bammer, A Karchemskiy, C C Dant, y A L Reiss. 2005. «White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study.» *Cerebral Cortex* (15): 1848-1854.
- Barrera-Reséndiz, Jesús Edgar. 2007. «Evaluación del desarrollo en lactantes afectados por asfixia y prematuridad tratados con terapia de neurorehabilitación.» *Tesis de Maestría (Neurobiología)*. Querétaro, Querétaro: UNAM Campus Juriquilla, 23 de Febrero.
- . 2010. *Terapia Neurorehabilitatoria*. Primera. Editado por UNAM. Cd. de México: Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial.
- Baud, O, J L Daire, Y Dalmaz, R H Fontaine, R C Krueger, G Sebag, P Evrad, P Gressens, y C Verney. 2004. «Gestational hypoxia induces white matter damage in neonatal rats: a new model of periventricular leukomalacia.» *Brain Pathology* (14): 1-10.
- Bavelier, Daphne, y Helen J Neville. 2002. «Cross-modal plasticity: where and how?» *Nature Reviews Neuroscience* 3: 443-452.
- Bayley, Nancy. 2000. *Bayley Scales of Infant Development*. Second. New York: The Psychological Corporation.
- Berardi, Nicoletta, Tommaso Pizzorusso, y Lamberto Maffei. 2004. «Extracellular Matrix and Visual Cortical Plasticity: Freeing the Synapse.» *Neuron* 44 (6): 904-908.
- Berényi, Mariane, Ferenk Katona, C Sánchez, y Mario Mandujano. 2011. «Phylo- and ontogenetic aspects of erect posture and walking in developmental neurology.» *Ideggyogy Sz* 64 (7-8): 239-247.
- Bobath, Karol. 1982. *Base neurofisiológica para el tratamiento de la parálisis cerebral*. Segunda. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Brazelton, Terry B, y J K Nugent. 1995. *The Neonatal Behavioral Assessment Scale*. Cambridge: Mac Keith Press.
- Briscoe, J, y S E Gathercode. 2001. «Everyday memory and cognitive ability in children born very prematurely.» *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 42 (6): 749-754.

Büchel, C, C Price, RS J Frackowiack, y K Friston. 1998. «Defferent activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects.» *Brain* 128: 409-419.

Buonomano, Dean V, y Michael M Merzenich. 1998. «Cortical Plasticity: From Synapses to Maps.» *Annual Reviews of Neuroscience* 21: 149-86.

Burguet, A, E Monnet, P Roth, F Hirn, C Vouaillat, M Lecour-Ducret, C Fromentin, y otros. 2000. «Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeweeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years.» *Archives of Pediatrics* 7 (4): 357-368.

Burton, C L, D Chatterjee, M Chatterjee-Chakraborty, V Lovic, S L Grella, M Steiner, y A S Fleming. 2007. «Prenatal restraint stress and motherless rearing disrupts expression of plasticity markers and stress-induced corticosterone release in adult female Sprague-Dawley rats.» *Brain Research* 1158: 28-38.

Casasbuenas, O L. 2005. «Seguimiento Neurológico del Recién Nacido Pretérmino.» *Rev Neurol* 40 (1): S65-7.

Catani, Marco, y Michel Thiebaut de Schotten. 2008. «A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections.» *Cortex* 44: 1105-1132.

Champagne, F A, y J P Curley. 2009. «Epigenetic Mechanism mediating the long-term effects of maternal care on development.» *Neurosci Biobehav* 33 (4): 593-600.

Chao, Christine P, Christopher G Zalesky, y Alice C Patton. 2006. «Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Multimodality Imaging Findings.» *RadioGraphics* (26): S159-S172.

Chatterjee, D, M Chatterjee-Chakraborty, S Rees, J Cauchi, C B De Medeiros, y A S Fleming. 2007. «Maternal isolation alters the expression of neural proteins during development: "stroking" stimulation reverses the effects.» *Brain Research* 1158: 11-27.

Chaudhury, Sraboni, Vikram Sharma, Vivek Kumar, Tapas C Nag, y Shashi Wadhawa. 2015. «Activity-dependent synaptic plasticity modulates the critical phase of brain development.» *Brain and Development*.

Chen, R, LG Cohen, y M Hallett. 2002. «Nervous system reorganization following injury.» *Neuroscience* 111: 761-763.

Cioni, G, M C Di Paco, B Bertuccelli, P B Paolicelli, y R Canapicchi. 1997. «MRI findings and sensorimotor development in infants with bilateral spastic cerebral palsy.» *Brain Development* 19 (4): 245-253.

Counsell, Serena J, J M Allop, M C Harrison, D J Larkman, N L Kennea, O Kapellou, F M Cowan, J V Hajnal, A D Edwards, y Mary A Rutherford. 2003. «Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality.» *Pediatrics* 112 (1 PT 1): 1-7.

Counsell, Serena J, Mary A Rutherford, F M Cowan, y A D Edwards. 2003. «Magnetic resonance imaging of preterm brain injury.» *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 88: F269-F274.

Counsell, Serena J, Sara L Tranter, and Mary A Rutherford. 2010. "Magnetic Resonance Imaging of Brain Injury in the High-Risk Term Infant." *Seminars in Perinatology* 67-78.

Counsell, Serena J, Yuji Shen, James P Boardman, David J Larkman, Olga Kapellou, Philip Ward, Joanna M Allsop, y otros. 2006. «Axial and Radial Diffusivity in Preterm Infants Who Have Diffuse White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging at Term-Equivalent Age.» *Pediatrics* (117): 376-386.

Cowan, F, M Rutherford, F Groenendal, P Eken, E Mercuri, G M Byder, L C Meiners, LM S Dubowitz, y L S De Vries. 2003. «Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy.» *Lancet* (361): 736-742.

Crespo-Eguílaz, N, y J Narbona. 2004. «Habilidades neurocognitivas de niños con leucomalacia periventricular. Resultados preliminares en 15 sujetos.» *Rev Neurol* (38): 80-84.

De Rose, Paola, Emilio Albamonte, Valentina Laganá, Serena Sivo, Silvia Pisoni, Francesca Gallini, Francesca Serrao, y otros. 2013. «Perceptual-Motor abilities in pre-school preterm children.» *Early Human Development* (89): 809-814.

De Vries, L S. 1996. «Neurological assessment of the preterm infant.» *Acta Paediatr* (85): 765-771.

Deng, J, y AJ Elberger. 2001. «The role of pioneer neurons in the development of mouse visual cortex and corpus callosum.» *Anat Embryol (Berl)* 437-453.

Desai, Niraj S, Robert H Cudmore, Sacha B Nelson, y Gina G Turrigiano. 2002. «Cortical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex.» *Nature Neuroscience* 5 (8): 783-789.

Doman, Glen, David Doman, y Bruce Hagy. 1996. *Como enseñar a su bebé a ser físicamente excelente*. México: Diana.

Donkelaar, Hans J, Martin Lammens, Willy Renier, Ben Hamel, Akira Hori, y Berit Verbist. 2006. «Development and Developmental Disorders of the Cerebral Cortex.» En

Clinical Neuroembryology. Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System, de Hans J Donkelaar, Martin Lammens y Akira Hori, 429-518. Alemania: Springer.

Eysel, U T. 1997. «Perilesional cortical dysfunction and reorganization.» *Advances in neurology* 73: 195-206.

Ferriero, D M. 2004. «Neonatal Brain Injury.» *New Engl Jour Med* 351: 1985.

Figueras, J. 1998. «Prematuridad.» En *Copendio de Pediatría*, de M Cruz, M Crespo, J Brines y R Jiménez, 37-39. Espaxs.

Finney, Eva M, Brett A Clementz, Gregory Hickok, y Karen R Dobkins. 2003. «Visual stimuli activate auditory cortex in deaf subjects: evidence from MEG.» *NeuroReport* 14 (11): 1425-1427.

Finney, Eva M, Ione Fine, y Karen R Dobkins. 2001. «Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf.» *Nature Neuroscience* 4 (12): 1171-1173.

Fischl, B, A Van Der Kouwe, C Destrieux, E Halgrem, F Ségonne, D Salat, E Busa, y otros. 2004. «Automatically parcellating the human cerebral cortex.» *Cerebral Cortex* 14 (1): 11-22.

Fischl, B, D Salat, A Van Der Kouwe, N Makris, F Ségonne, B Quinn, y A Dale. 2004. «Sequence independent segmentation of magnetic resonance image.» *Neuroimage* 23 (1 Suppl): S69-84.

Fischl, B, D Salat, E Busa, M Albert, M Dietrich, C Haselgrove, A Van Der Kouwe, y otros. 2002. «Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain.» *Neuron* 33 (3): 341-55.

Flodmark, O, B Lupton, D Li, G K Stimac, E H Roland, A Hill, M F Whitfield, y M G Norman. 1989. «MR imaging of periventricular leukomalacia in childhood.» *AJR Am Roentgenol* 152 (3): 583-590.

Folio, M Rhonda, y Rebecca R Fewell. 2000. *Peabody Developmental Motor Scales: Second Edition, Examiner's Manual*. Dallas: Pro-Ed.

Gardner, Judith M, Z Bernard Karmel, y Robert L Freeland. 2001. «Determining Functional Integrity in Neonates. A Rapid Neurobehavioral Assessment Tool.» En *Biobehavioral Assessment of the Infant*, de Lynn T Singer y Philip S Zeskind, 398-422. New York: Guilford Publications, Inc.

Gesell, Arnold, y C S Amatruda. 1947. *Developmental diagnosis: Normal and abnormal child development*. New York: Harper & R.

- Goldman-Rakic, P. 1980. «Morphological consequences of prenatal injury to the primate brain.» *Prog Brain Res* 53: 1-19.
- González, G. 2005. «Prematurez.» En *La salud del niño y el adolescente*, de R Martínez, 187-198. El Manual Moderno.
- Grant, E G. 1998. «Sonography of the premature brain: Intracranial hemorrhage and periventricular leukomalacia.» *Neuroradiology* (28): 476-490.
- Guinea-Hidalgo, A, y J Tirapu-Ustárrroz. 2011. «La sustancia blanca en los trastornos del desarrollo.» *Rev Neurol* (53): 361-371.
- Gutiérrez Hernández, Claudia Calipso, y Thalía Harmony. 2007. «Evaluación conductual de la atención selectiva visual y auditiva en lactantes con factores pre y perinatales de riesgo de daño cerebral.» *Revista de Neuropsicología* 2 (1): 3-9.
- Guzzeta, A, G D'Acunto, S Rose, F Tinelli, R Boyd, y G Cioni. 2010. «Plasticity of the visual system after early brain damage.» *Dev Med Child Neurol* 52 (10): 891-900.
- Harmony , Thalía, Jesús Edgar Barrera Reséndiz, María Elena Juárez, Cristina Carrillo, M del Consuelo Pedraza, Aurora Asprón, Manuel Hinojosa, Thalía Fernández, y Josefiina Ricardo Garcell. 2015. «Longitudinal study of children with perinatal brain damage in whom early neurohabilitation was applied. Preliminary report.» *Neuroscience Letters*.
- Harmony, Thalía. 1996. «Factores que inciden en el desarrollo del sistema nervioso del niño.» En *Aproximaciones de la neurociencias a la conducta*, de María Corsi Cabrera, 213-214. México DF: Facultad de Psicología, UNAM.
- Harris, Susan R, y Linda E Daniels. 2001. «Reliability and validity of the Harris Infant Neuromotor Test.» *The Journal of Pediatrics* 139 (2): 249-253.
- Hensch, Takao K. 2004. «Critical period regulation.» *Annual Review of Neuroscience* 27: 549-579.
- Hensch, Takao K, y Parizad M Bilimoria. 2012. «Re-opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development.» *Cerebrum* 12 (11): 1-18.
- Hernández-Muela, S, F Mulas, y L Mattos. 2004. «Plasticidad neuronal funcional.» *Revista de Neurología* S58-S68.
- Howle, Janet M. 2004. *Neurodevelopmental Treatment Approach: Theoretical Foundations and Principles of Clinical Practice*. Second. Laguna Beach, California: North American Neurodevelopmental Treatment Association.

- Hubel, D H, T N Wiesel, y S LeVay. 1977. «Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex.» *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (278): 377-409.
- Hubel, D H, y T N Wiesel. 1970. «The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens.» *Jour Physiol* 206: 419-436.
- Hüppi, P S. 2004. «Immature white matter lesions in the premature infant.» *Journal of Pediatrics* (145): 575-578.
- Huseyinsinoglu, Burcu Ersoz, Arzu Razak Ozdincler, y Yakup Krespi. 2012. «Bobath concept versus constraint-induced movement therapy to improve arm functional recovery in stroke patients: a randomized controlled trial.» *Clinical Rehabilitation* 26 (8): 705-715.
- Innocenti, GM. 1994. «Some new trends in the study of the corpus callosum.» *Behavioral Brain Research* 1-8.
- Karmel, B Z, y J M Gardner. 2005. «Neurobehavioral assessment in the neonatal period-the impact of Ferenc Katona.» *Ideggyogy Sz* 58 (9-10): 315-323.
- Karmel, J Gardner, Ferenc Katona, y Mariane Berenyi. 1986. «Multivariate analysis of the effect of early vs late onset of habilitation in brain-injured infant.» *International Conference of Infant Studies*. Los Angeles.
- Karni, A, G Meyer, P Jezard, M M Adams, R Turner, y L G Ungerleider. 1995. «Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning.» *Nature* 377: 155-158.
- Kasten, E, D A Poppel, y B A Sabel. 2000. «Computer-based training of stimulus detection improves color and simple pattern recognition in the defective field of hemianopic subjects.» *Journal of cognitive neuroscience* 12 (6): 1001-12.
- Katona. 1989. «Clinical neuro - developmental diagnosis and treatment.» En *Challenge to developmental paradigms: implications for theory, assessments and treatment*, 167-186. New Jersey: Laurence Erlbaums Ass.
- Katona. 1988. «Developmental clinical neurology and neurohabilitation in the secondary prevention of pre and perinatal injuries of the brain.» En *Early identification of infants with developmental disabilities*, de P M Vietze y H G Vaughan, Jr., 121-144. Philadelphia: Saunders.
- Katona, F, y Mariane Berenyi. 1992. «Das Konzept der Neurohabilitation nach Katona.» *Der Kinderarzt* 24 2: 195-205.

Katona, Ferenc. 1988. «Developmental clinical neurology and neurohabilitation in the secondary prevention of pre and perinatal injuries of the brain.» En *Early identification of infants with developmental disabilities*, de P M Vietze y H G Vaughan, Jr., 121-144. Philadelphia: Saunders.

Katona, Ferenc, y Mariane Berenyi. 2001. «How early is too late?» *Clin Neurosci/Idoggy Szle* 54: 196-206.

Katona, Ferenc. 1989. «Clinical neuro - developmental diagnosis and treatment.» En *Challenge to developmental paradigms: implications for theory, assessments and treatment*, 167-186. New Jersey: Laurence Erlbaums Ass.

Katz, Lawrence C, y Edward M Callaway. 1992. «Development of local circuits in mammalian visual cortex.» *Annual Review Neuroscience* 15: 31-56.

Kim, Soo Ji, Eunmi E Kwak, Eun Sook Park, y Sung-Rae Cho. 2012. «Differential effects of rhythmic auditory stimulation and neurodevelopmental treatment/Bobath on gait patterns in adults with cerebral palsy: a randomized controlled trial.» *Clinical Rehabilitation* 26 (10): 904-914.

Koeda, T, M Inoue, y K Takeshita. 1997. «Constructional dyspraxia in preterm diplegia: isolation from visual and visual perceptual impairments.» *Acta Paediatr* (86): 1068-1073.

Koester, SE, y DDM O'Leary. 1994. «Axons of early generating neurons in cingulate cortex pioneer the corpus callosum.» *J Neurosci* 6608-6620.

Kollen, Boudewijn J, Sheila Lennon, Bernadette Lyons, Laura Wheatley-Smith, Mark Scheper, Jaap H Buurke, Jos Halfens, Alexander CH Geurts, y Gert Kwakkel. 2009. «The effectiveness of the Bobath concept in stroke rehabilitation: What is the evidence?» *Stroke* 40: 89-97.

Krageloh, I, D Petersen, G Hagberg, B Vollmer, B Hagberg, y R Michaelis. 1995. «Bilateral spastic cerebral palsy, MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases.» *Dev Med Child Neurol* 37 (5): 379-97.

Lanzi, G, E Fazzi, C Uggetti, A Cavallini, S Danova, M G Egitto, O F Ginevra, R Salati, y P E Bianchi. 1998. «Cerebral visual impairment in periventricular leukomalacia.» *Neuropediatrics* (29): 145-150.

Latal, B. 2009. «Prediction of Neurodevelopmental Outcome After Preterm Birth.» *Pediatr Neurol* (40): 413-419.

Lebeer, J, y R Rijke. 2003. «Ecology of development in children with brain impairment.» *Child Care Health Dev* 131-40.

Lennon, S, D Baxter, y A Ashburn. 2001. «Physiotherapy based on the Bobath concept in stroke rehabilitation: a survey within the UK.» *Disabil Rehabil* 23: 254-262.

Levin, HS, y J Grafman. 2000. *Cerebral reorganization of function after brain damage*. Oxford: Oxford University Press.

Liu, D, J Diorio, J C Day, D D Francis, y M J Meaney. 2000. «Maternal Care, Hippocampal Synaptogenesis and Cognitive Development in Rats.» *Nat Neurosci* 3 (8): 799-806.

Lundqvist-Persson, Cristina, Gerd Lau, Per Nordin, Elsa Bona, y Karl-Göran Sabel. 2012. «Preterm infants' early developmental status is associated with later developmental outcome.» *Acta Paediatrica* 101 (2): 172-178.

Lung, For-Wey, Bih-Ching Shu, Tung-Liang Chiang, Po-Fei Chen, y Li-Ling Lin. 2009. «Predictive validity of Bayley scale in language development of children at 6-36 months.» *Pediatrics International* 51: 666-669.

Majewska, Ania, y Mriganka Sur. 2003. «Motility of dendritic spines in visual cortex in vivo: Changes during the critical period and effects of visual deprivation.» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (26): 16024-16029.

Malinge, G, y H Zakut. 1993. «The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography.» *AJR Am J Roentgenol* 1041-1043.

Marlow, N. 2004. «Neurocognitive outcome after very preterm birth.» *Arc Dis Child Fetal Neonatal* (89): 224-228.

Martínez-Bermejo, A. 2003. «Diagnóstico e Intervención de los factores neonatológicos de riesgo causantes de discapacidad.» *Rev Neurol* 36: 117-122.

Mathew, Preethi, Kerstin Pannek, Pamela Snow, M Giulia D'Acunto, Andrea Guzzetta, Stephen E Rose, Paul B Colditz, y Simon Finnigan. 2013. «Maturation of Corpus Callosum Anterior Midbody Is Associated with Neonatal Motor Function in Eight Preterm-Born Infants.» *Neural Plasticity* (2013:359532): 1-7.

Méndez-Silva, L P, M G Martínez-León, y J M Bermúdez-Rodríguez. 2007. «Unidad de cuidados intensivos neonatales: morbilidad en recién nacidos prematuros.» *Acta Universitaria* (17): 46-51.

Ment, L, B Vohr, W Allan, K Katz, K Schneider, M Westerveld, C C Duncan, y R W Makuch. 2003. «Chance in cognitive function over time in very low birth weight infants.» *The Journal of the American Medical Association* 289 (6): 705-712.

- Merzenich, M M, J H Kaas, J Wall, R J Nelson, M Sur, y D J Fellman. 1983. «Topographic reorganization if somatosensory cortical areas 3B and 1 in adult monkey following restricted deafferentation.» *Trends Neurosci* 8: 33-55.
- Mikolajewska, Emilia. 2013. «The value of the NDT-Bobath method in post-stroke gait training.» *Adv Clin Exp Med* 22 (2): 261-272.
- Moreno Aguirre, Alma Janeth, Efraín Santiago Rodríguez, Thalía Harmony, Antonio Fernández Bouzas, y Eneida Porras Katz. 2010. «Analysis of Auditory Function Using Brainstem Auditory Evoked Potentials and Auditory Steady State Responses in Infants With Perinatal Brain Injury.» *International Journal of Audiology* (49): 110-115.
- Moreno Aguirre, Alma Janeth, Efraín Santiago Rodríguez, Thalía Harmony, y Antonio Fernández Bouzas. 2012. «Effect of Hearing Aids On Auditory Function In Infants With Perinatal Brain Injury And Severe Hearing Loss.» *Plos One* 7 (7): e41002.
- Mulas, F, P Semeyers, M Tellez de Meneses, y F Menor. 2000. «Leucomalacia periventricular: secuelas neurológicas, radiológicas y repercusiones neuropsicológicas a largo plazo.» *Rev Neurol* 31 (3): 243-252.
- Muzaber, L, y I Schapira. 1998. «Parálisis cerebral y el conceptp Bobath de neurodesarrollo.» *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 17 (2): 84-90.
- Naberhaus, A, y D Segarra. 2004. «Trastornos Neuropsicológicos y del Desarrollo en el Prematuro.» *Anales de psicología* 20 (2): 317-326.
- Nelson. 1991. *Compendio de Pediatría*. Interamericana Mcgraw-Hill.
- Nishimura, H, K Hashikawa, K Doi, T Iwaki, Y Watanabe, H Kusuoka, T Nishimura, y T Kubo. 1999. «Sign language 'heard' in the auditory cortex.» *Nature* 14 (397 (6715)): 116.
- Nosarti, Chiara, Teresa M Rushe, Peter WR Woodruff, Ann L Stewart, Larry Rifkin, y Robin M Murray. 2004. «Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome.» *Brain* 127 (9): 2080-2089.
- O'Leary, D D. 1989. «Do cortical areas emerge from a protocortex?» *Trends Neuroscience* 12: 400-406.
- Olsen, P, L Vainiompää, E Pääkkö, M Korkman, J Pyhtinen, y M R Järvelin. 1998. «Psychological findings in preterm children related to neurologic status and magnetic resonance imaging.» *Pediatrcis* 102 (2): 329-336.

- Oray, Serkan, Ania Majewska, y Mriganka Sur. 2004. «Dendritic spine dynamics are regulated by monocular deprivation and extracellular matrix degradation.» *Neuron* 44: 1021-1030.
- Panigrahy, A, P D Barnes, R Robertson, L Sleeper, y J Sayre. 2005. «Quantitative analysis of the corpus callosum in children with cerebral palsy and developmental delay: correlation with cerebral white matter volume.» *Pediatric Radiol* (35): 1199-1207.
- Pascual, J M, y M R Koenigsberger. 2003. «Parálisis Cerebral: Factores de riesgo prenatales.» *rev Neurol* (37): 275-280.
- Pascual-Leone, A. 1996. «Reorganization of cortical motor outputs in the acquisition of new motor skills.» En *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*, de J Kinura y H Shibasaki, 304-308. Amsterdam: Elsevier Sci.
- Pascual-Leone, A, D Nguyet, L G Cohen, J P Brasil-Neto, A Cammarota, y M Hallett. 1995. «Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills.» *J Neurophysiol* 74: 1037-1045.
- Pascual-Leone, Alvaro, Amir Amedi, Felipe Fregni, y Lotfi B Merabet. 2005. «The plastic human brain cortex.» *Annual Review of Neuroscience* 28: 377-401.
- Pérez Martínez, José Antonio, y Martha Araceli Zanabria Salcedo. 2004. «Sistema de Diagnóstico y Tratamiento del Desarrollo Temprano de Ferenc Katona.» *Plasticidad y Restauración Neurológica* 3 (1 y 2): 59-62.
- Peterson, B, B Vohr, L Sataib, C J Cannistraci, A Dolberg, K C Schneider, K H Katz, y otros. 2000. «Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants.» *The Journal of the American Medical Association* 284 (15): 1939-1947.
- Petitto, L A, y P F Marentette. 1991. «Babbling in the manual mode: evidence for the ontogeny of language.» *Science* 251 (5000): 1493-1496.
- Pinto-Martín, J A, A H Whitaker, J F Feldman, R Van Rossem, y N Paneth. 1999. «Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6 and 9 years.» *Dev Med Child Neurol* 41 (12): 826-33.
- Piper, Martha C, y Johanna Darrah. 1994. *Motor Assessment of the Developing Infant*. Philadelphia: W.B Saunders Company.
- Porrás-Katz, Eneida, y Thalía Harmony. 2007. «Neurohabilitación: un método diagnóstico y terapéutico para prevenir secuelas por lesión cerebral en el recién nacido y el lactante.» *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 64: 125-135.

Porras-Kattz, Eneida, y Thalía Harmony. 2007. «Neurohabilitación: un método diagnóstico y terapéutico para prevenir secuelas por lesión cerebral en el recién nacido y el lactante.» *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 64: 125-135.

Purves, D, G Augustine, D Fitzpatrick, W Hall, A La Mantia, J McNamara, y S Williams. 2007. *Unidad IV El Encefalo cambiante*. Vol. III Edición, de *Neurociencia*, de D Purves, G Augustine, D Fitzpatrick, W Hall, A La Mantia, J McNamara y S Williams. Médica Panaméricana.

Rademaker, K J, J N Lam, I C Van Haastert, C S Uiterwaal, A F Liefink, F Groenendaal, D E Grobbee, y L S De Vries. 2004. «Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children.» *Semin Perinatol* 28: 279-287.

Rakic, P, y PI Yakovlev. 1968. «Development of the corpus callosum and cavum septi in man.» *J Comp Neurol* 45-72.

Ramos-Sánchez, I, y A Márquez-Luque. 2000. «Recién nacido de riesgo neurológico.» *VOX PAEDIATRICA* 8 (2): 5-10.

Rezaie, P, y A Dean. 2002. «Periventricular Leokomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system.» *Neuropathology* (22): 106-132.

Rivas, P. 2003. «La Plasticidad cerebral.» En *Neurodesarrollo neonatal e infantil, un enfoque multi-inter y transdisciplinario en la prevención del daño*, de Raquel Chávez Torres, 63-75. México DF: Panaméricana.

Rutherford, Mary A, Veena Supramaniam, Ashraf Ederies, Andrew Chew, Laura Bassi, Michela Groppo, Mustafa Anjari, Serena J Counsell, y Luca A Ramenghi. 2010. «Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity.» *Neuroradiology* (52): 505-521.

Sabel, B A, y E Kasten. 2000. «Restoration of vision by training of residual functions.» *Current opinion in ophthalmology* 11 (6): 430-6.

Sakurada, Takeshi, Masahiro Hirai, y Eiju Watanabe. 2015. «Optimization of a motor learning attention-directing strategy based on an individual's motor imagery ability.» *Experimental Brain Research*.

Sala-Catalá, José, Carmen Torrero, Mirelta Regalado, Manuel Salas, y Antonio Ruiz-Marcos. 2007. «Movement activity recovers the loss of spines owing to chronic immobilization.» *NeuroReport* 18 (4): 381-4.

Ségonne, F, A Dale, E Busa, M Glessner, D Salat, H Hahn, y B Fischl. 2004. «A hybrid approach to the skull-stripping problem in MIR.» *Neuroimage* 22 (3): 1060-75.

Segovia, Gregorio, Almudena G Yagüe, José M García-Verduzco, y Francisco Mora. 2006. «Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats.» *Brain Research Bulletin* 70 (1): 8-14.

Seitz, J, O G Jenni, L Molinari, J Caflisch, R H Largo, y Hajnal B Latal. 2006. «Correlations between motor performance and cognitive functions in children born <1250 g at school age.» *Neuropediatrics* (37): 6-12.

Shanberg, Saul M, y Tiffany M Field. 1987. «Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate.» *Child Development* 58: 1431-1447.

Silva-Lima, F P, M O Lima, D León, C Falcón, J C Cogo, P R Lucareli, N Bargalló, y otros. 2010. «Cambios en resonancia magnética funcional de la corteza sensitivomotora en pacientes con traumatismo craneoencefálico tras un programa intensivo de rehabilitación.» *Rev Neurol* 51 (7): 403-411.

Skiöld, Béatrice, Brigitte Vollmer, Birgitta Böhm, Boubou Hallberg, Sandra Horsch, Mikael Mosskin, Hugo Lagercrantz, Ulrika Adén, y Mats Blennow. 2012. «Neonatal Magnetic Resonance Imaging and Outcome at Age 30 Months in Extremely Preterm Infants.» *The Journal of pediatrics* (160): 559-566.

Smedal, T, H Lygren, K M Myhr, R Moe-Nilssen, B Gjelcvik, O Gjelsvik, y L I Strand. 2006. «Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept.» *Physioter Res Int* 11 (2): 104-116.

Spong, Catherine Y. 2013. «Defining "Term" Pregnancy Recommendations From the Defining "TERM" Pregnancy Workgroup.» *JAMA* 309 (23): 2445-2446.

Van Kooij, Britt JM, Mariëlle Van Handel, Cuno SPM Uiterwaal, Floris Groenendaal, Rutger AJ Nievelstein, Karin J Rademaker, Marian J Jongmans, y Linda De Vries. 2007. «Corpus Callosum Size in Relation to Motor Performance in 9- to 10- Year-Old Children with Neonatal Encephalopathy.» *Pediatric Research* 63 (1): 103-108.

Vickers, A, A Ohlsson, J B Lacy, y A Horsley. 2004. «Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants.» *Cochrane Database Syst rev* CD000390.

Voigt, B, J Pietz, S Pauen, M Kliegel, y G Reuner. 2012. «Cognitive development in very vs moderately to late preterm and full-term children: Can effortful control account for group differences in toddlerhood?» *Earlu Humand Development* 88 (5): 307-313.

- Volpe, Joseph J. 2009. «Brain Injury In Premature Infants: A Complex Amalgam of Destructive and Developmental Disturbances.» *Lancet Neurol* (8): 110-124.
- Volpe, Joseph J. 1998. «Brain Injury in the Premature Infant: Overview of Clinical Aspects, neuropathology and pathogenesis.» *Semin Pediatr Neurol* (5): 135-151.
- Volpe, Joseph J. 2003. «Cerebral White Matter Injury of the Premature Infant: More Common Than You Think.» *Pediatrics* (112): 176-180.
- Volpe, Joseph J. 2008. «Hipoxic ischemic encephalopathy: Clinical aspects.» En *Neurology of the newborn*, de Joseph J Volpe, 331-404. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Volpe, Joseph J. 2001. «Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant.» *Pediatr Res* (50): 553-562.
- Wanet-Defalque, M C, C Veraart, A De Volders, R Metz, C Michels, G Doods, y A Goffinet. 1988. «High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects.» *Brain Research* 446 (2): 369-373.
- Waxman, Stephen. 2004. *Neuroanatomía clínica*. Decima tercera. Traducido por Germán Arias. México DF: El Manual Moderno.
- Wiklund, L M, O Flodmark, y P Uverbrand. 1991. «Periventricular Leukomalacia: A common CT finding in full-term children with congenital hemiplegia.» *Neuroradiology* 33 (Suppl): 248-250.
- Will, Bruno, Rodrigue Galani, Christian Kelche, y Mark R Rosenzweig. 2004. «Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002).» *Progress in Neurobiology* 72 (3): 167-182.
- Wittenberg, G F, R Chen, K Ishii, K O Bushara, S Eckloff, E Croarkin, E Taub, L H Gerber, M Hallet, y Leonardo G Cohen. 2003. «Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation.» *Neurorehabil Neural Repair* 17 (1): 48-57.
- Ziemann, U, W Muellbacher, M Hallet, y LG Cohen. 2001. «Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex.» *Brain* 117:1-81.
- Zuluaga, J. 2001. «Embriología funcional del sistema nervioso central.» En *Neurodesarrollo y Estimulación*, de J Zuluaga, 43-60. Colombia: Médica Internacional.