



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**DESENLACES MOTORES DEL BAJO PESO AL NACER Y
EL NACIMIENTO PRETÉRMINO EN ADULTOS JÓVENES:
EFECTOS DEL MÉTODO MADRE CANGURO**

Sandra Milena Gómez Ramírez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá D.C., Colombia
2020

**DESENLACES MOTORES DEL BAJO PESO AL NACER Y
EL NACIMIENTO PRETÉRMINO EN ADULTOS JÓVENES:
EFECTOS DEL MÉTODO MADRE CANGURO**

Sandra Milena Gómez Ramírez

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Neurociencias

Director:

MD. Jairo Alberto Zuluaga Gómez

Codirectora:

MD. Nathalie Charpack Hernández

Línea de Investigación:

Neurodesarrollo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá D.C., Colombia

2020

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia: mi esposo, mi pequeña hija, mis padres, mis hermanas y mi abuela que ya no está con nosotros. Siempre intentaré que se sientan orgullosos. Sin ustedes llegar hasta aquí no habría sido posible.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a Dios que me permitió concluir este proyecto satisfactoriamente.

A Carlos Andrés, mi compañero de vida, quien con su amor y apoyo incondicional, fue un pilar fundamental en el desarrollo de este trabajo.

A mi hija Alison, que me motiva para ser cada día mejor.

A mis padres Gloria y Raúl y a mi abuela Marina que me enseñaron la disciplina y el esfuerzo.

A mis hermanas Catherine y Leidy y a mis amigas, Keny, Ana y Yenny quienes estuvieron apoyándome y motivándome durante este trayecto.

A mi director, el profesor Jairo Alberto Zuluaga por su orientación y paciencia. A mi codirectora, la doctora Nathalie Charpack y a la Fundación Canguro por permitirme hacer parte del apasionante estudio del método madre canguro y por confiar en mí para desarrollar este proyecto.

A Catherine Mercier por todas sus contribuciones y a todos los demás miembros del equipo de la junta de investigación del proyecto original por permitirme llevar a cabo este trabajo.

A todos los participantes y sus familias por el tiempo dedicado para esta investigación.

Finalmente, quiero brindar reconocimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma hicieron posible esta investigación.

RESUMEN

Introducción: El bajo peso al nacer (BPN) (<2.500g) es una causa de mortalidad y morbilidad. Una de sus consecuencias es el deterioro motor asociado con alteraciones en la sustancia blanca, en especial del tracto corticoespinal y el cuerpo calloso. El método madre canguro (MMC) es una alternativa a la atención convencional para neonatos de BPN que consiste en el contacto piel a piel, la lactancia materna y el alta hospitalaria temprana, y ha demostrado reducir el riesgo de morbimortalidad.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del MMC sobre desenlaces motores a largo plazo en comparación al cuidado convencional en una cohorte de 441 adultos jóvenes con antecedente de BPN, en su mayoría pretérmino, proveniente de un ensayo controlado aleatorizado (ECA) realizado entre 1993 y 1994 y teniendo como grupo de referencia a 50 jóvenes nacidos a término con peso normal.

Métodos: Se utilizó estimulación magnética transcraneal (EMT) para evaluar el desarrollo de la corteza motora, vías corticoespinales e interacciones interhemisféricas a través del cuerpo calloso y la prueba de clavijas con nueve orificios (9HPT) para la evaluación clínica de la destreza manual fina.

Resultados: Los análisis por grupos revelaron un mayor tiempo en el 9HPT y menor fuerza de la prensión de la pinza en los sujetos con BPN, independiente del tipo de intervención, respecto a los sujetos de referencia. En contraste, no se encontraron diferencias significativas intergrupales entre los sujetos de BPN de acuerdo a la intervención que recibieron para las variables de interés motor, por lo que se desagregaron en pretérmino y a término, encontrando peores tiempos en el 9HPT en los sujetos pretérmino que recibieron la intervención MMC comparados con los que recibieron la atención convencional. No se encontraron diferencias en los análisis por grupos en ninguna de las medidas neurofisiológicas de la EMT entre los sujetos que recibieron el MMC y la atención convencional, sin embargo, el modelo logístico multivariado demostró que el MMC reduce en un 71% el riesgo de desarrollar alteración del tiempo de conducción transcallosal (TCT) en los sujetos que nacieron pretérmino.

Conclusión: Comprobamos la heterogeneidad de los sujetos agrupados dentro del término de BPN. Las alteraciones en la destreza manual fina y la fuerza de prensión asociadas al BPN persisten en la edad adulta. El MMC parece tener un impacto positivo en la comunicación interhemisférica entre cortezas motoras primarias y su efectividad es de 71% (IC 95% 3-92%) en sujetos con BPN pretérmino. El TCT es un marcador subclínico de alteraciones neurofisiológicas que pueden estar asociadas a desenlaces motores en sujetos con BPN.

Palabras clave: “Bajo peso al nacer”, “Nacimiento pretérmino”, “Nacimiento prematuro” “Pequeño para la edad gestacional” “Desarrollo motor”, “Destreza manual”, “Método Madre Canguro”, “Estimulación Magnética Transcraneal” “Alteración del tiempo de conducción transcallosal”.

ABSTRACT

Introduction: Low birth weight (LBW) (<2,500g) is cause of mortality and morbidity. One of its consequences is the motor impairment associated with alterations in the white matter, especially the corticospinal tract and the corpus callosum. The Kangaroo Mother Care (KMC) is an alternative to conventional care for LBW infants that consists of skin-to-skin contact, breastfeeding and early hospital discharge, and has been shown to reduce the risk of morbidity and mortality.

Objective: The objective of this study was to evaluate the KMC effect on long-term motor development compared to conventional care in a cohort of 441 young adults with a history of LBW, mostly preterm, from a randomized controlled trial (RCT) carried out between 1993 and 1994, having as reference group 50 young people born at term with normal weight.

Methods: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) was used to evaluate motor cortex development, corticospinal pathways and interhemispheric interactions through the corpus callosum and the Nine Hole Peg Test (9HPT) for the clinical evaluation of fine manual dexterity.

Results: The analyzes by groups revealed a greater time in the 9HPT and less prehension force in the LBW subjects, independent of the type of intervention, with respect to the reference subjects. In contrast, no significant intergroup differences were found between the LBW subjects according to the intervention for the variables of motor interest, so they were disaggregated in the preterm and term, finding worse times in the 9HPT in the preterm subjects who received the KMC compared to those who received conventional care. No differences were found in the group analyzes in any of the neurophysiological measures of TMS between the subjects who received the KMC and conventional care, however, the multivariate logistic model showed that the KMC reduces the risk of developing by 71% (IC 95% 3-92%) alteration of transcallosal conduction time (TCT) in subjects born preterm.

Conclusion: We check the heterogeneity of the subjects grouped within LBW category. Alterations in fine manual dexterity and grip strength associated with LBW persist in adulthood. The KMC seems to have a positive impact on interhemispheric communication between primary motor cortices and its effectiveness is 71% in preterm LBW subjects. TCT is a subclinical marker of neurophysiological disorders that may be associated with motor outcomes in subjects with LBW.

Keywords: “Infant low birth weight”, “Preterm birth”, “Premature births” “Small gestational age” “Motor Skills” “Manual dexterity” “Kangaroo-Mother Care Method”, “Transcranial Magnetic Stimulation” “Alteration of transcallosal conduction time”

CONTENIDO

<i>LISTA DE FIGURAS</i>	10
<i>LISTA DE TABLAS</i>	12
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	13
<i>INTRODUCCIÓN</i>	14
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	17
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	18
<i>OBJETIVOS</i>	19
<i>Objetivo General</i>	19
<i>Objetivos Específicos</i>	19
1. MARCO TEÓRICO	20
1.1. <i>Neurogénesis</i>	20
1.2. <i>Bajo Peso al Nacer</i>	22
1.3. <i>Respuesta al estrés neonatal y BPN</i>	24
1.4. <i>Desenlaces cognitivos y motores del BPN y el nacimiento pretérmino</i>	25
1.5. <i>Neurofisiología del desarrollo motor y alteraciones en la sustancia blanca asociadas al BPN</i>	26
1.5.1. <i>Cuerpo Calloso</i>	28
1.5.2. <i>Tracto corticoespinal</i>	30
1.6. <i>Método Madre Canguro</i>	30
1.7. <i>Estimulación Magnética Transcraneal</i>	33
1.7.1. <i>Aplicaciones de la estimulación magnética transcraneal</i>	34

1.7.2.	<i>Excitabilidad cortical</i>	35
1.7.2.1.	Umbral motor (UM).....	36
1.7.2.2.	Estimulación magnética pareada o de doble pulso	36
1.7.2.2.1.	Inhibición intracortical	36
1.7.2.2.2.	Facilitación intracortical	37
1.7.2.3.	Inhibición Transcallosal y Periodo Silente Ipsilateral	37
1.7.3.	<i>Seguridad de la EMT</i>	38
1.8.	<i>Evaluación de la función motriz mediante EMT en el nacimiento pretérmino</i>	39
1.9.	<i>Destreza Manual o coordinación viso-motriz</i>	40
1.10.	<i>Destreza manual y EMT</i>	41
2.	<i>METODOLOGÍA</i>	42
2.1.	<i>Diseño</i>	42
2.2.	<i>Muestra</i>	42
2.2.1	<i>Muestra Inicial</i>	42
2.2.1.1	<i>Intervenciones</i>	42
2.2.2	<i>Muestra de seguimiento</i>	43
2.3.	<i>Procedimiento</i>	44
2.3.1.	<i>Evaluación destreza manual</i>	45
2.3.2.	<i>Estimulación Magnética Transcraneal</i>	45
2.4.	<i>Índice de Fragilidad</i>	48
2.5.	<i>Análisis estadístico</i>	50

2.6. Consideraciones Éticas	52
3. RESULTADOS	53
3.1. Análisis Descriptivos	53
3.2. Correlación destreza manual y medidas neurofisiológicas	71
3.3. Modelo de Regresión Logística.....	72
3.3.1. Construcción de la variable de desenlace: alteración del tiempo de conducción transcallosal.....	72
3.3.2. Resultados del modelo logístico.....	74
3.3.2.1. Modelo Bivariado.....	75
3.3.2.2. Modelo multivariado	76
4. DISCUSIÓN	77
5. CONCLUSIONES	91
6. REFERENCIAS	92
ANEXOS	103
Anexo1	103
Anexo 2	108
Anexo 3	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Latencia y duración inhibición transcallosal.....	47
Figura 2. Procedimiento inhibición transcallosal	48
Figura 3. Índice de fragilidad antes de la aleatorización en la cohorte reinscrita según el grupo.....	50
Figura 4. Promedio duración posición canguro.....	56
Figura 5. Promedio 9HPT mano dominante.....	58
Figura 6. Promedio 9HPT mano no dominante.....	58
Figura 7. Promedio fuerza de prensión digital	58
Figura 8. Promedio latencia corticoespinal directa	59
Figura 9. Promedio latencia corticoespinal ajustada por estatura	59
Figura 10. Promedio Apgar 5 minutos desagregado en pretérmino y a término.....	62
Figura 11. Promedio duración posición canguro desagregado en pretérmino y a término ..	63
Figura 12. Promedio edad gestacional desagregado en pretérmino y a término	64
Figura 13. Promedio peso al nacer desagregado en pretérmino y a término.....	64
Figura 14. Promedio 9HPT mano dominante desagregado en pretérmino y a término	67
Figura 15. Promedio 9HPT mano no dominante desagregado en pretérmino y a término ..	67
Figura 16. Promedio umbral motor en reposo desagregado en pretérmino y a término	68
Figura 17. Promedio facilitación intracortical desagregado en pretérmino y a término	69
Figura 18. Promedio inhibición intracortical corta desagregado en pretérmino y a término	69
Figura 19. Promedio latencia inhibición Transcallosal ajustado por estatura y desagregado en pretérmino y a término.....	70
Figura 20. Promedio duración inhibición transcallosal desagregado en pretérmino y a término.....	70
Figura 21. Promedio tiempo de conducción transcallosal ajustado por estatura y desagregado en pretérmino y a término.....	71
Figura 22. Correlación tiempo de conducción transcallosal y 9HPT MD.....	72
Figura 23. Correlación umbral motor en reposo y 9HPT MD.....	72

Figura 24. Histograma del tiempo de conducción transcallosal promedio ajustado por talla en el grupo de referencia (n = 29) 73

Figura 25. Q-Q de la variable tiempo de conducción transcallosal ajustado por talla en el grupo de referencia (n = 29) 73

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen eventos neuro-ontogénicos	22
Tabla 2. Parámetros índice de fragilidad	49
Tabla 3. Características sociodemográficas y estado general de salud	53
Tabla 4. Información pre y perinatal	55
Tabla 5. Evaluación destreza manual y estimulación magnética transcraneal	56
Tabla 6. Características sociodemográficas y estado general de salud desagregado en pretérmino y a término	60
Tabla 7. Información pre y perinatal desagregado en pretérmino y a término.....	61
Tabla 8. Evaluación destreza manual y estimulación magnética transcraneal desagregado en pretérmino y a término	65
Tabla 9. Resultados modelo logístico del análisis de asociación entre MMC y la presencia de alteración del tiempo de conducción transcallosal.	74

LISTA DE ABREVIATURAS

BPN: Bajo peso al nacer	ITD: Imagen con tensor de difusión
DIT: Duración inhibición transcallosal	LIT: Latencia inhibición transcallosal
EBPN: Extremado bajo peso al nacer	LPV: Leucomalacia periventricular
EC: Estimulo condicionante	M1: Corteza motora primaria
ECA: Ensayo Controlado aleatorizado	MBPN: Muy bajo peso al nacer
EG: Edad Gestacional	MMC: Método madre canguro
EMT: Estimulación magnética transcraneal	NMDA: N-metil-D-aspartato
EMTpp: Estimulación magnética transcraneal de pulsos pareados	OMS: Organización mundial de la salud
EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva	PEG: Pequeño para la edad gestacional
EP: Estímulo prueba	PEM: Potencial evocado motor
GABA: Acido gamma amino butírico	PID: Primer interóseo dorsal
GABA-A: Receptores GABA tipo A	PSi: Periodo silente ipsilateral
GABA-B: Receptores GABA tipo B	PT: Pretérmino
GP: <i>Grooved pegboard</i>	RCIU: Restricción en el crecimiento intrauterino
HIC: Hemorragias intracraneanas	SB: Sustancia blanca
ICF: <i>Intracortical facilitation</i>	T: a término
ICI: <i>Intracortical inhibition</i>	TCT: Tiempo de conducción transcallosal.
IHI: <i>Interhemispheric inhibition</i>	UM: Umbral motor
IRMf: Imagen de resonancia magnética funcional	USAID: <i>United States agency for international development</i>
iSP: <i>ipsilateral silent period</i>	μV: Microvoltios
	9HPT: <i>Nine hole peg test</i>

INTRODUCCIÓN

El bajo peso al nacer (BPN) se define como el peso al nacimiento inferior a 2500 gramos, independientemente de la edad gestacional, y puede ser causado por el nacimiento pretérmino, el tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG) o la combinación de ambas (1). Se estima que, de todos los nacimientos en el mundo, del 15 al 20% nacen con bajo peso y la gran mayoría son reportados en países de bajos y medianos ingresos (1). En Colombia, el BPN es un importante problema de salud pública con una prevalencia anual del 9% en 2017 (2).

El BPN es la causa directa o asociada en el 44% de las muertes de niños que ocurren anualmente en todo el mundo (3). Los niños pretérmino o con BPN tienen también un riesgo elevado de morbilidad neonatal (4) e incluso esta condición puede ser un factor de riesgo importante de enfermedades en la edad adulta (5).

El método madre canguro (MMC) es una intervención para complementar la atención neonatal convencional para los neonatos de BPN y pretérmino, que consiste en el contacto piel a piel, la lactancia materna y el alta hospitalaria temprana y que, según un meta-análisis y una revisión de Cochrane recientes, ha demostrado ser una intervención segura, de bajo costo y capaz de reducir la morbilidad y mortalidad (5,6).

Se ha documentado que los neonatos con BPN que requieren cuidados intensivos están expuestos a muchas fuentes de estrés, la mayoría de estas son consecuencia no intencionada del cuidado requerido para mantenerlos con vida, lo que lleva a una respuesta fisiológica que da como resultado un pobre crecimiento somático (7), un aumento en los niveles de glutamato, que contribuye a la sobreestimulación de las neuronas, muerte celular neuronal y, en última instancia, un crecimiento cerebral deficiente con cambios estructurales (8). En este sentido, el MMC también ha demostrado efectos positivos sobre el sistema de respuesta al estrés tanto en los neonatos como en sus padres (9,10).

Los análisis iniciales del MMC se hicieron para demostrar la reducción en la mortalidad del BPN asociada al uso del método, mientras que estudios posteriores han buscado demostrar su impacto en la morbilidad y los efectos positivos en el desarrollo neurológico a largo plazo, no obstante, la mayoría de investigación sobre desenlaces del MMC se ha realizado en etapas neonatales o postnatales tempranas y son pocos los estudios que han evaluado sus efectos en la edad adulta, haciendo necesario saber qué ocurre a largo plazo en sujetos que recibieron este tipo de intervención.

Varios estudios han demostrado resultados cognitivos, sensoriales y motores adversos en sujetos con antecedente de BPN. La función neuromotora juega un papel esencial en el desarrollo cognitivo normal (11). Se estima que entre 5 y 10% de los sobrevivientes del nacimiento pretérmino tiene un déficit motor mayor, incluyendo la parálisis cerebral, y más de la mitad de ellos presenta déficits cognitivos, conductuales o sensoriales significativos (12). Además, entre el 25 y 50% de los nacidos pretérmino sin parálisis cerebral presentan alteraciones motoras menores (13).

Las alteraciones a nivel motor, sensorial y cognitivo asociado al nacimiento pretérmino se han relacionado con un volumen reducido de fibras nerviosas mielinizadas de conducción rápida, un adelgazamiento del 13 al 35% del cuerpo caloso, leucomalacia periventricular, lesión de ganglios basales y cerebelo, y alteración en la excitabilidad motora cerebral (14–16).

El parto pretérmino, que ocurre entre las 20 y 37 semanas de gestación, coincide con un momento de rápido crecimiento cortical, mielinización y establecimiento de conexiones sinápticas. La transición de un ambiente intrauterino a uno extrauterino prematuramente afecta la trayectoria y las características temporales del desarrollo del cerebro (13). Dos importantes tractos de la SB, el cuerpo caloso y el tracto corticoespinal, son particularmente susceptibles al daño durante el nacimiento pretérmino, ya que el periodo sensible de su desarrollo se da cerca del último trimestre de la gestación (17)

El cuerpo calloso, el paquete más grande de fibras mielinizadas dentro del sistema nervioso, es muy importante para coordinación y el aprendizaje de la habilidad motora bimanual (18), mientras que el sistema corticoespinal, la principal vía descendente a través de la cual la corteza motora controla el movimiento voluntario, es fundamental para el adecuado desarrollo y ejecución de movimientos calificados de brazos, dedos, piernas y otras extremidades (19).

La disfunción motriz puede afectar de forma decisiva la exploración del mundo, el logro de habilidades de escritura y la participación en actividades sociales (20) y puede tener implicaciones importantes para resultados funcionales en la edad adulta. La mayor parte de las investigaciones que han estudiado el desarrollo motor en población con nacimiento pretérmino y de BPN se han llevado a cabo en la infancia y adolescencia y muy pocos han estudiado las habilidades motoras en la edad adulta (21). Esto pone de relieve la importancia clínica y la necesidad de una predicción de las consecuencias a nivel motor del nacimiento pretérmino y el BPN (7).

La evaluación de la neurofisiología motora *in vivo* con estimulación magnética transcraneal (EMT) permite el estudio del desarrollo de la corteza motora, las vías corticoespinales y las interacciones interhemisféricas a través del cuerpo calloso. Esta técnica neurofisiológica usa bobinas eléctricas sobre el cráneo generando un campo magnético que llega a la corteza cerebral y activa las neuronas corticoespinales, permitiendo registrar potenciales evocados motores (PEMs) mediante electrodos de superficie (22).

Un estudio exploratorio, que evaluó el efecto del MMC en la función motora de sujetos pretérmino en la adolescencia usando EMT, encontró menores latencias corticoespinales, lo que fue interpretado por los investigadores como una sincronización más rápida de las células M1 en sujetos pretérmino que recibieron el MMC comparados con los sujetos pretérmino con atención convencional (23). Así mismo, hallaron alteración de tres parámetros principales la inhibición interhemisférica: menor frecuencia, mayor latencia y menor duración en los sujetos nacidos muy pretérmino en comparación con sus pares nacidos a término. Esto requiere hacer un seguimiento de sus resultados en muestras más grandes e

incluir medidas de imagen cerebral, pruebas de rendimiento motor y una evaluación clínica completa para poder comprender mejor el impacto del MMC sobre el desarrollo cerebral, como lo menciona esa misma investigación (23).

De igual manera, la mayoría de estudios sobre efectos neurofisiológicos del BPN tienen en cuenta el nacimiento pretérmino, pero pocos diferencian claramente los efectos neurofisiológicos del nacimiento a término con un tamaño PEG. Se han documentado efectos tanto directos como indirectos de nacer a término PEG sobre el desarrollo motor (24). Los efectos directos hacen referencia a alteraciones en la perfusión, el crecimiento y desarrollo del cerebro, mientras que los efectos indirectos involucran el desarrollo adverso de sistemas metabólicos, endocrinos y cardiovasculares, que influyen de forma secundaria en el neurodesarrollo (24). Debido a ese vacío del conocimiento decidimos considerar, además de los sujetos que nacieron pretérmino, aquellos nacidos a término con BPN en el análisis.

El presente estudio de cohorte, cuyo origen es un experimento clínico realizado entre 1993 y 1996, que incluye medidas neurofisiológicas y clínicas con la evaluación funcional de la destreza motora fina utilizando la prueba del Nine Hole Peg Test (9HPT) en una muestra de mayor tamaño, podría proporcionar información sobre el efecto del BPN y el nacimiento pretérmino en el desarrollo motor hasta la edad adulta y sobre la influencia a largo plazo de una intervención alternativa temprana al cuidado tradicional para neonatos pretérmino y de BPN como lo es el MMC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El BPN y el nacimiento pretérmino están asociados a desenlaces neuromotores negativos que persisten en la edad adulta. Varias intervenciones se han desarrollado para disminuir el impacto en sobrevida y morbilidad neonatal del nacimiento pretérmino y el BPN, siendo los más relevantes el cuidado convencional y el MMC, sin embargo, no hay suficiente evidencia de su impacto diferencial en el largo plazo en cuanto al desarrollo motor.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hay diferencias en los desenlaces motores en la edad adulta en sujetos nacidos pretérmino o con bajo peso que recibieron cuidados convencionales en comparación con aquellos que recibieron el Método Madre Canguro?

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el efecto sobre el desarrollo motor a largo plazo de una intervención alternativa temprana para neonatos de BPN o pretérmino como el método madre canguro, en comparación al cuidado convencional.

Objetivos Específicos

Evaluar el desarrollo de la corteza motora, las vías corticoespinales y las interacciones interhemisféricas entre ambas cortezas motoras mediante estimulación magnética transcraneal (EMT) en adultos con antecedente de BPN que recibieron el método madre canguro, cuidados convencionales y adultos de referencia nacidos a término y con peso normal.

Evaluar la destreza manual mediante el *Nine Hole Peg Test* (9HPT) en adultos con antecedente de BPN que recibieron el método madre canguro, cuidados convencionales y adultos de referencia nacidos a término y con peso normal.

Comparar los resultados obtenidos en la estimulación magnética transcraneal (EMT) en adultos con antecedente de BPN que recibieron el método madre canguro *versus* aquellos que recibieron la atención convencional y *versus* adultos de referencia nacidos a término y con peso normal.

Comparar los resultados obtenidos en el *Nine Hole Peg Test* (9HPT) en adultos con antecedente de BPN que recibieron el método madre canguro *versus* aquellos que recibieron la atención convencional y *versus* adultos de referencia nacidos a término y con peso normal.

Correlacionar los resultados obtenidos en el *Nine Hole Peg Test* (9HPT) y en la estimulación magnética transcraneal (EMT).

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Neurogénesis

El conocimiento sobre el desarrollo del sistema nervioso ha avanzado tras muchos años de investigación, con la participación de diferentes disciplinas científicas. Hoy se conoce cuál es la secuencia de los cambios morfológicos que ocurren a partir de la concepción para dar origen a órganos como el encéfalo y la medula espinal. La embriogénesis es un proceso complejo que conduce a la formación de un organismo pluricelular a partir de un cigoto o de un ovulo fecundado. Por su parte, la neurogénesis, o formación del sistema nervioso, comienza temprano en la embriogénesis (25). En el embrión se forma el disco bilaminar a partir de las capas germinales del epiblasto (superficie dorsal) e hipoblasto (superficie ventral). Posteriormente, este disco se convierte en un disco trilaminar mediante el proceso de gastrulación, que a su vez genera tres capas germinales a saber: ectodermo o capa externa que forma el dorso del embrión y que genera el sistema nervioso y la piel; mesodermo o capa intermedia que da origen a estructuras musculares y óseas; y endodermo o capa interna que origina las vísceras, paredes de revestimiento y órganos internos. Así mismo, la gastrulación establece la polaridad del embrión, esto es el eje antero-posterior y el eje dorso-ventral (26). El embrión humano se polariza, se dorsaliza y ventraliza al igual que otros embriones de vertebrados e invertebrados. La polarización sustenta el concepto del plan corporal que es la forma en la que el embrión define su simetría radial o bilateral. En la simetría bilateral se organiza un polo cefálico y uno caudal, uno dorsal y otro ventral (25)

Como resultado de la fuerte actividad celular durante la gastrulación, la notocorda, un cilindro formado por células mesodérmicas, determina la línea media embrionaria, la configuración del embrión y la colocación del sistema nervioso próximo a formarse. Las transformaciones para la generación del tubo neural se llevan a cabo a través de procesos de inducción dorsal y ventral. En la inducción dorsal, mediante el proceso de neurulación, la zona dorsal media del ectodermo se engrosa e instaura un epitelio cilíndrico delimitado, denominado placa neural. Seguidamente, se forman los pliegues neurales, que son cadenas

de células en ambos extremos de la posición media de la placa neural, estos comienzan a plegarse formando el surco neural, como esbozo temprano del sistema nervioso. Las invaginaciones neurales resultantes de estos pliegues se doblan hacia atrás para unirse y conformar el tubo neural. Esta estructura surge gracias a las células precursoras nerviosas y es la responsable de la formación del encéfalo y la médula espinal (26). A este punto, con la formación y cierre del tubo neural se otorga la tridimensionalidad y el eje axial al sistema nervioso, por lo que defectos en el cierre pueden ocasionar disrrafismos, mielo/meningoceles, encefalocelos o anencefalia, considerados trastornos gruesos de la organización del sistema nervioso.

En el embrión, una vez ha ocurrido la inducción dorsal y ventral (semana 3-6) y la polarización y segmentación (semana 3-8), se inicia la formación de la corteza cerebral. Los mecanismos celulares que subyacen al desarrollo cortical inician con la proliferación neuroblástica (semana 4-16). Las células madre nerviosas o precursoras del neuroectodermo proliferan rápidamente generando neuroblastos y células glía radiales que se disponen perpendicularmente para facilitar la migración neuroblástica (semana 8-24) desde la zona ventricular hacia la corteza donde se organizan horizontalmente en capas y verticalmente en columnas, las primeras neuronas en migrar se disponen cerca de la superficie ventricular y las siguientes van alcanzando lugares cada vez más cercanos a la superficie cortical. En la corteza del adulto se encuentran seis capas, cada una constituida por un tipo de neurona diferente. Los procesos proliferativos están regulados por la expresión genética co-determinada por influencias microambientales, así mismo, los procesos celulares migratorios dependen de la expresión de proteínas de membrana neuronal y glial. A la migración le sigue la diferenciación celular que tiene lugar una vez las células nerviosas han alcanzado su destino, los neuroblastos comienzan a adquirir su apariencia distintiva. Las neuronas se disponen a desarrollar conexiones entre ellas o establecer circuitos neuronales (semana 20-vida postnatal –VPN–). Debido a la sobreproducción sináptica, producto de la gran cantidad de neuronas generadas durante la proliferación neuronal, sucede un proceso de selección sináptica funcional (semana 24 -VPN), es decir, se presenta el mecanismo celular de la apoptosis, la eliminación de contactos sinápticos y muerte neuronal determinada por factores como el tamaño del campo de la superficie corporal, la competencia en el establecimiento de

conexiones, el nivel de sustancias químicas naturales, el emparejamiento numérico entre poblaciones celulares y la presencia de conexiones incorrectas (27).

Tabla 1. Resumen eventos neuro-ontogénicos

<i>Evento Neuro-ontogénico</i>	<i>Etapa</i>
1. <i>Inducción dorsal y ventral</i>	Semana 3 – 6
2. <i>Polarización y segmentación embrionaria</i>	Semana 3 – 8
3. <i>Proliferación neuroblástica</i>	Semana 4 – 16
4. <i>Segmentación embrionaria y migración neuroblástica</i>	Semana 8 – 24
5. <i>Organización celular y sinaptogénesis</i>	Semana 20 – VPN
6. <i>Selección sináptica y muerte celular programada</i>	Semana 24 – VPN
7. <i>Mielinización</i>	Semana 24 – VPN

VPN: vida postnatal

Tomado de (27)

1.2. Bajo Peso al Nacer

El bajo peso al nacer (BPN) ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el peso al nacer inferior a 2500 g. independiente de la edad gestacional. De acuerdo con el peso al nacimiento se clasifica como muy bajo peso al nacer (MBPN) al peso inferior a 1.500 g. y extremadamente bajo peso al nacer (EBPN) al peso al nacimiento inferior a 1.000 g. (1).

Según la OMS, se estima que de todos los nacimientos en el mundo del 15 al 20% nacen con bajo peso, es decir, más de veinte millones de neonatos con bajo peso al año, la gran mayoría reportados en países de bajos y medianos ingresos (1). En Colombia el BPN es un importante problema de salud pública con una prevalencia anual del 9% en 2019, es decir que 1 de cada 11 neonatos nace con esta condición en el país (2).

El BPN es la causa directa o asociada en el 44% de las 2,8 millones de muertes en niños que ocurren anualmente en todo el mundo (3). Los niños pretérmino o con BPN tienen también

un riesgo elevado de morbilidad neonatal, inhibición del crecimiento y desarrollo y enfermedad crónica (4). El tamaño del cuerpo al nacimiento es un predictor de la salud a largo plazo (28) y el BPN ejerce un efecto adverso en la supervivencia y desarrollo del niño e incluso puede ser un factor de riesgo importante de enfermedades en la edad adulta (5).

Los neonatos con BPN tienen mayor riesgo de complicaciones postnatales como alteraciones en la regulación de la temperatura (hipotermia), complicaciones metabólicas, principalmente hipoglicemia e hipocalcemia, *ductus* arterioso persistente o membrana hialina. Una menor edad gestacional se asocia a un mayor riesgo de contraer infecciones, ictericia, desarrollar hemorragia intraventricular, alteraciones neurológicas y trastornos de succión o deglución, entre otros (29).

El BPN puede ser una consecuencia del nacimiento pretérmino, el tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG) o la combinación de ambas (1). Según la OMS, se define nacimiento pretérmino, como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. De acuerdo con la edad gestacional (EG) la prematurez se puede subdividir en moderada (EG entre 32 y 36 semanas), muy pretérmino (EG entre 28 y 32 semanas) y extremadamente pretérmino (EG menor a las 28 semanas).

El tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG) se refiere a un neonato que presenta una longitud y/o peso al nacimiento inferior al esperado para una determinada edad gestacional, es decir, dos desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del percentil 10 de referencia para un recién nacido del mismo sexo y edad gestacional. El tamaño PEG puede clasificarse en moderado si se encuentra entre los percentiles 3 al 10 y grave si es menor al percentil 3. El tamaño PEG es generalmente el resultado del retraso del crecimiento intrauterino, es decir una tasa de crecimiento fetal por debajo de lo normal del potencial de crecimiento según la raza y el género del feto (1).

Dentro del concepto de BPN, se incluye entonces un grupo heterogéneo de neonatos, algunos pretérmino, otros a término pero PEG y también aquellos pretérmino y PEG (1). El mayor riesgo de mortalidad es para los neonatos pretérmino de menos de 32 semanas de gestación,

seguidos de los neonatos pretérmino de 32-36 semanas de gestación que también son PEG, los neonatos pretérmino de 32-36 semanas de gestación que no son PEG y los neonatos a término con BPN (1).

1.3.Respuesta al estrés neonatal y BPN

Los neonatos que requieren cuidados intensivos están expuestos a muchas fuentes de estrés, la mayoría de las cuales son consecuencias no intencionadas del cuidado requerido para mantenerlos con vida. Sus primeros días luego del nacimiento se caracterizan por la separación de la madre y procedimientos dolorosos en un entorno sobrestimulante lo que lleva a una respuesta fisiológica a los elevados niveles de estrés consistente en la producción de hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo que a su vez activa el sistema nervioso simpático y el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal que liberan epinefrina y noradrenalina y glucocorticoides (cortisol y corticosterona), respectivamente (7).

La liberación de epinefrina y noradrenalina da como resultado un aumento de excitación e hiperactivación, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria y de la lipólisis, así como una disminución de la insulina, lo que resulta en la disminución de la captación de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Por lo tanto, en respuesta al estrés, el cuerpo del neonato desvía recursos del crecimiento para la satisfacción de demandas inmediatas del cuerpo dando como resultado un pobre crecimiento somático. (7).

La corticosterona y el cortisol, son glucocorticoides con propiedades beneficiosas cuando se liberan en respuesta al estrés a corto plazo, pero se convierten en perjudiciales cuando el cuerpo está expuesto a niveles elevados durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, la elevación prolongada de los niveles de corticosterona da como resultado un aumento en los niveles de glutamato, que contribuye a la sobrestimulación de las neuronas, muerte celular neuronal , y en última instancia, un crecimiento cerebral deficiente y cambios estructurales en el cerebro (8)

La activación crónica del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal en la vida temprana, se asocia a una disfunción del mismo a largo plazo que está implicada en muchos trastornos neuropsiquiátricos como la ansiedad, depresión y trastorno del espectro autista, observados en niños y adultos con antecedentes de estrés neonatal (30).

Por su parte la respuesta hipotalámica a menores niveles de estrés consiste en estimular la glándula pituitaria posterior para liberar la hormona oxitocina, que actúa sobre los receptores en la porción mielinizada del nervio vago (7). La liberación de oxitocina además de tener beneficios positivos directos, tales como la interacción con sus cuidadores, la alimentación y digestión también actúa para bloquear la activación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (31).

La experiencia de tener un recién nacido en estado crítico también resulta altamente estresante para sus padres y puede desencadenar a largo plazo trastorno de estrés postraumático, depresión y tensión familiar (32).

1.4. Desenlaces cognitivos y motores del BPN y el nacimiento pretérmino

El BPN y la edad gestacional se correlacionan significativamente con la disminución de resultados en pruebas cognitivas, destacando la vulnerabilidad en el desarrollo del cerebro inmaduro. Resultados cognitivos adversos han sido reportados en niños que nacieron pretérmino comparados con niños nacidos a término (33). Este hallazgo se ha documentado incluso en casos de pretérmino sin déficit neurológico evidente, quienes también presentan puntuaciones más bajas en pruebas cognitivas (33).

La función neuromotora juega un papel esencial en el desarrollo cognitivo normal. Las habilidades motoras finas aparecen de manera rudimentaria durante el primer año de vida y se van desarrollando durante los primeros años escolares con una mejora continua en la calidad y la velocidad hasta la adolescencia o incluso hasta la edad de 30 años (11).

Se estima que entre el 5 y 10% de los sobrevivientes del nacimiento pretérmino tiene un déficit motor mayor, incluyendo la parálisis cerebral y más de la mitad de ellos presenta déficits cognitivos, conductuales o sensoriales significativos (12). Entre el 25 y 50% de los nacidos pretérmino sin parálisis cerebral presentan alteraciones motoras menores (13). Esta disfunción motriz puede afectar de forma significativa el funcionamiento adaptativo, la exploración del mundo, la participación en actividades sociales y el logro de habilidades perceptivo-motoras complejas como la escritura que se basan en la integración viso-motriz y la coordinación motora fina (20). Los trastornos del desarrollo motor en los niños de BPN son un factor de riesgo para desarrollar posteriormente bajo rendimiento cognitivo, dificultades de aprendizaje y problemas de conducta (33,34).

Un meta-análisis que evaluó el desarrollo motor en niños y adolescentes muy pretérmino y con MBPN, demuestra resultados más bajos en todas las pruebas de desarrollo motor fino y grueso en comparación con sus pares nacidos a término (35). Las dificultades motoras se evidenciaron principalmente en las habilidades de equilibrio, seguidas de dificultades en la destreza manual y en habilidades con el balón. También se encontró que las complicaciones perinatales en estos niños aumentan aún más el grado de deterioro motor (35).

Las dificultades en las habilidades motoras finas y gruesas descritas en sujetos con MBPN durante la infancia y la adolescencia persisten en la edad adulta temprana como lo demuestran estudios de seguimiento que han evidenciado habilidades motoras en general más pobres en adultos jóvenes con MBPN en comparación con los controles emparejados (21).

1.5. Neurofisiología del desarrollo motor y alteraciones en la sustancia blanca asociadas al BPN.

La fisiología que subyace al desarrollo neuromotor en niños sanos, sin antecedentes neurológicos, se encuentra poco caracterizada, así mismo, es poco lo que se sabe sobre los cambios fisiológicos en las vías nerviosas que subyacen al deterioro motor y cognitivo (24). Sin embargo, el parto pretérmino que ocurre entre las 20 y 37 semanas de gestación coincide con un momento de rápido crecimiento cortical, mielinización y establecimiento de

conexiones sinápticas. La transición de un ambiente intrauterino a uno extrauterino prematuramente afecta la trayectoria y las características temporales del desarrollo del cerebro (24). La perturbación en el crecimiento cortical asociada al parto pretérmino puede generar una conexión aberrante entre algunas regiones cerebrales que persiste hasta la adolescencia, según estudios realizados con estimulación magnética transcraneal (24).

Las alteraciones a nivel motor, sensorial y cognitivo asociado al nacimiento pretérmino se han relacionado con un volumen reducido de fibras nerviosas mielinizadas de conducción rápida, un adelgazamiento del 13 al 35% del cuerpo caloso, leucomalacia periventricular, lesión de ganglios basales y cerebelo y alteración en la excitabilidad motora cerebral (14–16).

Las principales lesiones neurológicas asociadas al nacimiento pretérmino incluyen lesiones de la sustancia blanca (SB) relacionadas con alteraciones neuronales y axonales en la corteza cerebral y otras zonas de sustancia gris, hemorragias intracraneanas (HIC) intraventriculares, intraparenquimatosas y de la matriz germinal, así como lesiones cerebelares (36). En cuanto a las lesiones de SB se considera la leucomalacia periventricular (LPV) quística, LPV no quística y lesiones de SB difusas no necróticas. A su vez las HIC se clasifican de acuerdo a la severidad en: Grado I, limitada a la matriz germinal subependimaria (surco caudo-talámico); Grado II, intraventricular sin dilatación ventricular; Grado III intraventricular con dilatación ventricular; Grado IV, hemorragia parenquimatosa (infartos venosos periventriculares con evolución hemorrágica) (36).

La etiología de las lesiones de la SB en el prematuro suele ser multifactorial. El cerebro perinatal del neonato pretérmino puede ser privado del oxígeno bien por el mecanismo patogénico de la hipoxemia, que hace referencia a la deficiencia de oxígeno a nivel de la circulación sanguínea tisular y celular o bien por isquemia, que implica una perfusión o flujo sanguíneo cerebral insuficiente y usualmente se asocia con hipoxia celular. Adicionalmente otros factores que predisponen a lesiones en la SB son las características anatómo-fisiológicas de las estructuras vasculares periventriculares, con zonas de irrigación arterial terminal y zonas limítrofes con un flujo sanguíneo muy bajo en condiciones basales que,

junto con otras condiciones maternas o del feto, pueden producir además una pérdida de la auto-regulación cerebrovascular y agravar más las condiciones de isquemia cerebral colocando a los pre-oligodendrocitos en estado de vulnerabilidad, que en estas edades gestacionales se encuentran en la SB periventricular y ya son particularmente susceptibles a la hipoxia-isquemia, al estrés oxidativo y a la excitotoxicidad por el glutamato y que terminaría alterando su maduración y diferenciación y por ende alterando la mielinización (36).

Las células oligodendrogiales maduras forman mielina; por lo tanto, la muerte celular apoptótica de sus precursores conduce a la hipomielinización y enfermedad axonal difusa (37,38). Los déficits de mielinización pueden afectar la conectividad estructural y funcional, lo que conlleva a una señalización más lenta en el cerebro (38). Las complicaciones perinatales que requieren ventilación mecánica y/o cuidados intensivos también aumentan el riesgo de daño de la SB (39).

Estudios de seguimiento utilizando tractografías (conteo y volumen de fibra) en adultos jóvenes pretérmino con BPN indican que secuelas neurológicas, por ejemplo, las alteraciones extensas en la SB, persisten en la edad adulta, lo que sugiere que el deterioro estructural y funcional asociado a estas alteraciones en los sobrevivientes de BPN es para toda la vida (39).

1.5.1. Cuerpo Calloso

El cuerpo calloso constituye el paquete más grande de fibras mielinizadas dentro del sistema nervioso. Se calcula que cerca de 200 millones de axones conectan áreas corticales homologas y sirven para las influencias tanto inhibitorias como excitatorias entre hemisferios equilibrando la actividad hemisférica para la mayoría de funciones (40), siendo muy importante para coordinación bimanual y aprendizaje de la habilidad motora bimanual ya que se han documentado déficits en estas habilidades en pacientes con lesiones extensas en el cuerpo calloso o con callosotomías parciales (18). La integridad de la microestructura del

cuerpo calloso especialmente el esplenio se relaciona con un mejor control bimanual probablemente debido a su importante papel para el control visual-espacial (41).

Embriológicamente la estructura básica del cuerpo calloso se completa entre las 18 y 20 semanas de gestación, pero continúa aumentando de tamaño durante el tercer trimestre (17), y crece dramáticamente durante los primeros dos años postnatales (42). El crecimiento del cuerpo calloso se da de anterior a posterior (43). Sin embargo, la mielinización progresa de posterior a anterior, desde el esplenio hasta el genu (44) y se cree que los preoligodendrocitos aparecen primero en los "extremos" del cuerpo calloso: el genu y el esplenio (45). Por lo tanto, el nacimiento pretérmino ocurre durante un período sensible de desarrollo del cuerpo calloso (46). La maduración del cuerpo calloso continúa en la edad adulta, pero el crecimiento de las regiones callosas que contienen fibras motoras puede estar completo antes de los 10 años (47).

En un estudio con neonatos pretérmino que investigó la forma y las características de difusión del cuerpo calloso usando resonancia magnética, reveló que las principales regiones afectadas en estos neonatos eran los dos tercios posteriores del cuerpo calloso, incluyendo el cuerpo medio anterior, cuerpo medio posterior, istmo y esplenio lo, que se relaciona con la dirección del crecimiento antero-posterior (46). Aquellas zonas mediales conectan las regiones motoras y somatosensoriales (48). Las anomalías de la mielinización en el esplenio del cuerpo calloso en los sujetos pretérmino con LPV también han sido evidenciadas mediante imágenes por técnicas de transferencia de magnetización (49).

El adelgazamiento del tamaño del cuerpo calloso, es decir, la pérdida de las fibras mielinizadas que interconectan los dos hemisferios cerebrales, es mayor entre menor sea la edad gestacional, incluso en neonatos sin lesión de sustancia blanca periventricular (50). Así mismo se ha documentado que un mayor tamaño del cuerpo calloso está relacionado con un mejor rendimiento motor en niños escolares con LPV que nacieron prematuramente (51).

1.5.2. Tracto corticoespinal

El desarrollo normal del sistema corticoespinal, que es la principal vía descendente a través de la cual la corteza motora controla el movimiento voluntario, es fundamental para el adecuado desarrollo y ejecución de movimientos calificados de brazos, dedos, piernas y otras extremidades (19). Este sistema también es particularmente susceptible al daño cerebral durante los periodos prenatal y neonatal, sin embargo, por estudios de imagen de tensor de difusión se sabe que presenta una maduración prolongada, que comienza antes del nacimiento y se extiende alrededor de la adolescencia (52). La mielinización del tracto corticoespinal se completa morfológicamente en la primera infancia.

El umbral motor (UM), que refleja la etapa de desarrollo de la mielinización de los tractos corticoespinales, es alto en los niños y luego disminuye linealmente hasta la mitad de la adolescencia (11). El nacimiento pretérmino genera entonces un riesgo de bajo desarrollo corticoespinal y, por tanto, de habilidades motoras disminuidas (24).

1.6. Método Madre Canguro

El método madre canguro (MMC) es un sistema de cuidados estandarizado y protocolizado para neonatos de BPN o pretérmino y se define como el contacto piel a piel entre una madre y su recién nacido, la lactancia materna exclusiva siempre que sea posible y el alta hospitalaria temprana en posición canguro, con estricto seguimiento ambulatorio, en lugar de permanecer en unidades de cuidado mínimo neonatal (5,53).

El MMC fue originalmente propuesto en el Instituto Materno Infantil de Bogotá, Colombia en 1978 por Edgar Rey Sanabria y posteriormente desarrollado por Héctor Martínez. Fue concebido como una alternativa al método convencional contemporáneo para la atención de neonatos de BPN en respuesta a la carencia de unidades de incubadoras, las elevadas tasas de infección nosocomial y la ocurrencia de abandono infantil en esa institución (5,54). En 1993, se creó la Fundación Canguro cuya misión es humanizar la neonatología a través de la aplicación del MMC y que se ha encargado de desarrollar investigación, capacitación y

promoción del método (53). Desde su creación a la fecha el MMC ha sido reconocido por diferentes organizaciones, en el 2003 se publicó la guía práctica sobre MMC por la OMS (55) que ha sido traducida a más de 15 idiomas. Durante el 2010, el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo declaró que el MMC reducía la morbilidad y mortalidad infantil en todo el mundo, así mismo el MMC ha sido adoptado por grandes organizaciones no gubernamentales, como *Save the Children*, la Fundación Bill & Melinda Gates y USAID (56) y en 2017 recibió el reconocimiento como la contribución más importante a la salud pública del mundo en el último medio siglo en el marco del XV Congreso Mundial de Salud Pública realizado en Melbourne, Australia.

Esta intervención pretende empoderar a los padres y transferirles gradualmente la capacidad y responsabilidad de ser los cuidadores primarios de su hijo, satisfaciendo sus necesidades físicas y emocionales (53), supone que las madres satisfacen las necesidades del neonato de BPN, mantienen su temperatura corporal, proveen alimento y nutrición, protección, estimulación sensoriomotora y cutánea hasta que alcanza la maduración suficiente para enfrentar la vida extrauterina en condiciones similares a las de aquéllos neonatos nacidos a término con peso normal (5,23).

El método se aplica únicamente después de la estabilización del neonato de BPN mediante los cuidados convencionales. La estabilización de la respiración, temperatura y alimentación son cruciales para el éxito de esta intervención. Los tres componentes principales del MMC son el contacto piel a piel, los neonatos se mantienen día y noche en posición vertical en el torso de la madre bajo la ropa. En segundo lugar, se promueve la lactancia materna exclusiva o casi exclusiva y por último la salida temprana del hospital independientemente del peso o la edad gestacional, con seguimiento estrecho posterior al alta hasta un año de edad corregida. (5). Sin embargo, aunque actualmente el componente principal continua siendo el contacto piel a piel, los otros dos componentes son identificados con menor frecuencia como parte del MMC (6).

Alrededor del mundo se han adoptado diversas modalidades del MMC atendiendo a las necesidades particulares de cada lugar en el que se implementa (57), como por ejemplo

lactancia materna exclusiva y no exclusiva, lactancia o alimentación mediante sonda, total o parcialmente desnudo, continuo (≥ 20 horas al día) o intermitente (por períodos cortos, una o varias veces por día y por un número variable de días), contacto piel a piel con una exposición de duración variable y con o sin alta hospitalaria temprana (5).

El MMC ha sido promovido como una intervención que pretende mejorar la atención neonatal, fortalecer el vínculo entre madre y recién nacido y disminuir los costos de atención. Este método para neonatos con BPN ha demostrado reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad, disminuye desenlaces adversos clínicamente significativos como, la enfermedad severa, infección nosocomial, imposibilidad de lactancia materna exclusiva al momento del alta y disconformidad materna (5,58). La evidencia proveniente de una revisión de Cochrane reciente del MMC apoya su uso como una alternativa a la atención neonatal convencional en entornos con recursos limitados para recién nacidos con BPN estabilizados (5).

Así mismo un meta-análisis reciente considera el MMC como una intervención segura, de bajo costo, con el potencial de prevenir muchas de las complicaciones asociadas con el nacimiento pretérmino y que también puede proporcionar beneficios a los recién nacidos a término. Protege contra una amplia variedad de resultados neonatales adversos y no ha mostrado evidencia de daño (6). Comparado con el cuidado convencional, el MMC se asocia con una disminución de la mortalidad entre los recién nacidos que sobreviven para recibirlo, principalmente en los neonatos con BPN. También reduce el riesgo de sepsis neonatal, hipotermia, hipoglicemia y reingreso hospitalario. Además de estos beneficios aumenta la probabilidad de lactancia materna exclusiva hasta los cuatro meses de edad y los neonatos que reciben el MMC mejoran sus signos vitales, su regulación fisiológica, presentan mayor crecimiento del perímetro cefálico y menores niveles de dolor (6).

También se han estudiado los efectos del MMC sobre el sistema de respuesta al estrés tanto en los neonatos como en sus padres y los resultados demuestran efectos positivos en ambos, como un aumento los niveles de oxitocina en los padres y neonatos y una disminución del nivel de cortisol salival en los recién nacidos (9,10). Reynolds y cols., en el 2013 encontraron que neonatos pretérmino que permanecen hospitalizados y recibieron los cuidados del MMC,

tenían una mejor calidad de movimiento, menos hipertonía y menos excitación o hiperactivación (59), de manera similar, Bera y cols en el 2014 reportaron que a los 12 meses de edad corregida, los menores con BPN que recibieron la intervención del MMC habían mejorado el desarrollo motor y mental en comparación con los bebés que recibieron la atención habitual (60).

El aumento de oxitocina en los padres también genera un mayor apego y reduce la ansiedad mejorando su capacidad de respuesta en la interacción con el neonato (9), así mismo, la sensación de los padres de estar más involucrados en el cuidado del recién nacido puede disminuir a largo plazo los desenlaces adversos en la salud mental de sus padres como el trastorno de estrés postraumático, la depresión y la tensión familiar (32).

1.7. Estimulación Magnética Transcraneal

La primera estimulación no invasiva de la corteza humana se realizó en 1980 por Merton y Morton mediante el uso de electrodos en el cuero cabelludo generando una respuesta motora en un músculo esquelético axial (61), unos años más tarde, en 1985 gracias a los trabajos de Barker *et al* esta misma estimulación fue posible empleando métodos magnéticos en lugar de eléctricos, ellos desarrollaron un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral, activar vías corticoespinales y generar movimientos contralaterales (62). La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica que permite la inducción de una corriente eléctrica de forma segura y no invasiva en el cerebro humano consciente y ha sido empleada para el estudio de vías motoras centrales, estudios de excitabilidad cortical y para el mapeo de funciones cerebrales corticales.

El circuito básico del estimulador magnético que se utiliza en la EMT consta de un condensador o banco de condensadores y su circuito de carga y un circuito de descarga que utiliza un interruptor electrónico denominado *thyristor*, con la capacidad de hacer fluir hasta 5.000 amperios en milisegundos a través de una bobina de estimulación (63). El pico de campo magnético de breve duración (0,1 a 1 ms) generado en la bobina puede llegar hasta 4 teslas de intensidad (22). La bobina de estimulación consiste en un hilo de cobre totalmente

aislado mediante un recubrimiento con un molde plástico. Existen presentaciones de bobinas que varían en tamaño y forma, en función de los objetivos buscados, focalidad del estímulo, intensidad de la estimulación, orientación y profundidad de los campos magnéticos generados (22). Las bobinas más frecuentemente utilizadas son las de forma circular y en forma de ocho que muestran una afinidad de estimulación distinta para las diferentes estructuras nerviosas dentro del cerebro. De acuerdo con la geometría de la bobina el campo eléctrico generado, la focalidad y penetración del estímulo varían (64).

La EMT se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en 1831, según los cuales un pulso de corriente primaria que fluye a través de una bobina de hilo conductor genera un campo magnético perpendicular y la frecuencia de cambio de este campo determina la inducción de una corriente secundaria en cualquier conductor cercano. En la EMT, un pulso de corriente fluye a través de la bobina de hilo de cobre encapsulada en una carcasa de plástico, ubicada sobre la cabeza del sujeto generando un campo magnético que atraviesa el cuero cabelludo y la calota con una atenuación poco significativa (solamente decae con el cuadrado de la distancia). Este campo magnético variable en el tiempo induce una corriente en el tejido cerebral del sujeto, cuya dirección es contraria a la corriente primaria y es responsable de la despolarización de la membrana de las células nerviosas (64).

Existen varios paradigmas de estimulación, la EMT puede ser aplicada como pulsos únicos de estimulación, pulsos pareados por intervalos variables sobre la misma área o áreas diferentes del cerebro o como trenes de estímulos repetitivos a diversas frecuencias. Los estímulos únicos pueden despolarizar las neuronas y evocar efectos medibles y los trenes de estímulos (EMT repetitiva) pueden modificar la excitabilidad de la corteza cerebral en el sitio estimulado y también en áreas remotas a lo largo de conexiones anatómicas funcionales (65).

1.7.1. Aplicaciones de la estimulación magnética transcraneal

La primera aplicación y, así mismo, la más frecuente de la EMT ha sido el estudio del sistema motor debido a que las respuestas musculares inducidas por impulsos o trenes de EMT son

fácilmente objetivables y medibles mediante un electromiógrafo y también por la ubicación fácilmente accesible de la corteza motora primaria para las bobinas usadas en la EMT y teniendo en cuenta que los pulsos magnéticos inducidos por EMT penetran a una profundidad de 2-3 cm del cerebro y afectan principalmente a las capas internas de la corteza cerebral y/o las zonas más extensas de la SB (66). Luego se amplió su aplicación al diagnóstico, seguimiento y tratamiento de diversas alteraciones del sistema nervioso.

En el campo de la neurofisiología clínica, específicamente en el estudio de las vías motoras centrales en determinadas patologías y durante el proceso de desarrollo, representa gran utilidad. La administración de pulsos pareados (EMTpp) permite explorar la excitabilidad intra y corticocortical, la integridad de la interacción interhemisférica y el tiempo de conducción transcalloso (64).

Estudios del período silente ipsilateral (PSi), así como de curvas de reclutamiento, permiten caracterizar alteraciones patológicas de la excitabilidad cortical en determinadas patologías y estudiar la respuesta cortical a distintas intervenciones neurofarmacológicas posibilitando una estrategia controlada y objetivable para la elección del fármaco más indicado para cada paciente (64).

Para su uso terapéutico se administran pulsos de forma repetitiva (EMTr) que logran modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación misma, es decir, se inducen cambios deseables en la actividad cerebral y normalizar alteraciones para el tratamiento de una variedad de patologías (64).

1.7.2. Excitabilidad cortical

La EMT permite evaluar la excitabilidad de la corteza motora o de todo el sistema motor mediante diferentes métodos:

1.7.2.1. Umbral motor (UM)

La EMT aplicada sobre una región de la corteza motora con una intensidad de estimulación apropiada, activa las neuronas corticoespinales y genera una contracción en los músculos de las extremidades contralaterales permitiendo registrar estos potenciales evocados motores (PEMs) mediante electrodos de superficie. Se define como umbral motor según los criterios de Rossini y colaboradores a la intensidad de EMT mínima requerida para elicitar PEMs de más de 50 μ V de amplitud de pico a pico en al menos 50% de los ensayos sucesivos, en reposo o actividad (contracción muscular voluntaria) de los músculos objetivo (65,67). El UM en reposo (UMR) constituye una aproximación global a la valoración de la excitabilidad cortical motora (22).

1.7.2.2. Estimulación magnética pareada o de doble pulso

Este paradigma consiste en la aplicación de dos estímulos magnéticos, el primero se denomina estímulo condicionante (EC) y el segundo se conoce como estímulo prueba (EP), separados por un intervalo interestímulo de tiempo variable a través de una única bobina. El efecto modulador del EC sobre la respuesta evocada por el EP depende de la intensidad de los estímulos, la duración del intervalo interestímulo y el estado de reposo o actividad muscular (22). Este paradigma de estimulación permite estudiar la influencia de las redes interneuronales de carácter excitatorio o inhibitorio sobre las neuronas motoras de la corteza cerebral (68). El EC es capaz de activar simultáneamente redes interneuronales excitatorias e inhibitorias que actúan sobre las neuronas piramidales en distintos tiempos. La amplitud/área del PEM prueba se verá incrementada o disminuida dependiendo del carácter inhibitorio o excitatorio de la red que esté actuando sobre la neurona piramidal en el momento de aplicar el EP (22).

1.7.2.2.1. Inhibición intracortical

En el caso de la inhibición intracortical (*intracortical inhibition - ICI*) la aplicación de un EC subumbral sobre la corteza motora inhibe el PEM elicitado por un EP supraumbral aplicado

en un intervalo interestímulo que puede ser corto de 1 a 5 ms (22). La inhibición intracortical se ha relacionado especialmente con sistemas GABA-A y dopamina (69).

1.7.2.2.2. *Facilitación intracortical*

Para la facilitación intracortical (*intracortical facilitation - ICF*) el paradigma de aplicación del EC y EP es similar al utilizado en la inhibición intracortical, pero con la diferencia de un intervalo interestímulo mayor, entre 8 y 30 ms evidenciando una facilitación del PEM. La facilitación intracortical se asocia con sistemas dependientes de receptores glutamatérgicos (NMDA y no-NMDA) (70).

1.7.2.3. *Inhibición Transcallosal y Periodo Silente Ipsilateral*

La EMT permite el estudio de la neurofisiología motora interhemisférica *in vivo* y de la investigación no invasiva de la actividad GABAérgica intra e interhemisférica. Las neuronas excitatorias de la capa III de la corteza motora primaria se proyectan a través del cuerpo calloso y hacen sinapsis con las interneuronas inhibitorias en la capa V contralateral (71). Las fibras transcallosales facilitan las redes interhemisféricas involucradas en tareas motoras.

En la corteza motora primaria, la inhibición interhemisférica se puede evaluar utilizando paradigmas de pulsos pareados o mediante el período silente ipsilateral (PSi) (72). Con el paradigma de pulsos pareados, el hemisferio objetivo se condiciona primero mediante la aplicación de EMT supraumbral en el hemisferio opuesto a intervalos interestímulos cortos (8–12 ms) o largos (40 ms) que conducen a dos períodos correspondientes de inhibición de PEM prueba, es decir, inhibición interhemisférica de latencia corta y de latencia larga (73).

El periodo silente ipsilateral (PSi) (*ipsilateral silent period -iSP*) consiste en la aplicación de un estímulo único o simple de alta intensidad sobre la corteza motora ipsilateral mientras el sujeto mantiene una contracción voluntaria, esto recluta las vías inhibitorias entre hemisferios deteniendo abruptamente la actividad muscular en curso, registrando una pausa electromiográfica transitoria o silencio electromiográfico después del PEM (23). Los

mecanismos implicados en algunos parámetros del PSi se relacionan con sistemas en los que predomina la función GABA-B (74).

El estímulo de EMT de alta intensidad en la corteza motora conduce a una respuesta motora excitadora contralateral mediada por fibras corticoespinales onosinápticas de conducción rápida, seguida de un período silencioso postexcitatorio y a una inhibición de la corteza motora primaria contralateral homotópica. Esta inhibición transcallosal se visualiza mediante la supresión de la actividad tónica voluntaria de EMG que se origina en la corteza motora contralateral y está mediada por fibras de conducción lenta (75) que atraviesan el tronco posterior del cuerpo calloso.

Antes y durante la realización de un movimiento unimanual, la actividad GABAérgica de los músculos relevantes para la tarea disminuye mientras que aumenta simultánea y selectivamente para los abductores sinérgicos o cercanos sin relevancia para la tarea (76). Adicionalmente, durante la ejecución de movimientos comunes unilaterales, el sistema nervioso tiende naturalmente a activar los músculos homólogos en la extremidad ipsilateral (77) por lo que se requiere de la inhibición interhemisférica cortical para prevenir la activación de la corteza motora primaria contralateral que atraviesa el cuerpo calloso hacia la corteza motora ipsilateral y la subsecuente replicación (no deseada) de la acción, o parte de esta, en el hemisferio ipsilateral, conocido como "movimientos espejo" (78).

A pesar de su relevancia clínica, los sistemas de control motor interhemisférico no se han definido completamente en el cerebro en desarrollo (79), pero la evidencia disponible sugiere que la latencia y duración del PSi pueden madurar con la edad (80).

1.7.3. Seguridad de la EMT

Como se ha mencionado, la EMT es una técnica no invasiva y segura para su uso en humanos, a pesar de esto se han reportado algunos efectos adversos asociados a su utilización, el más frecuente es la cefalea transitoria que mejora espontáneamente o con manejo analgésico (81).

Uno de los riesgos más importantes de la EMT es la inducción de crisis convulsivas, sin embargo, se ha estimado que este riesgo es menor al 1% cuando se usa la EMTr a altas frecuencias y disminuye cuando se usa a frecuencias más bajas (81).

En cuanto a las contraindicaciones absolutas de la EMT se consideran los casos con implantes metálicos intracraneales y aumento de la presión intracraneal. Las contraindicaciones relativas para el uso de la EMT incluyen embarazo, infancia, cardiopatía, marcapasos cardíacos, bomba de medicamentos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos e historia personal o familiar de epilepsia (81).

1.8. Evaluación de la función motriz mediante EMT en el nacimiento pretérmino

La EMT se ha empleado para evaluar la función motora en adolescentes con antecedente de nacimiento pretérmino que recibieron cuidados tradicionales e intervenciones complementarias al cuidado convencional. Un estudio exploratorio con sujetos provenientes de la misma cohorte original que se utiliza para este proyecto, tuvo como objetivo explorar la influencia de la intervención temprana del MMC sobre la función motora del cerebro hasta la adolescencia en neonatos nacidos muy pretérmino. El estudio utilizó la EMT para evaluar la integridad funcional de los circuitos motores en cada hemisferio (planificación motora) y entre los hemisferios (función del cuerpo calloso) en adolescentes que fueron muy pretérmino y recibieron cuidados convencionales, adolescentes muy pretérmino que recibieron el MMC y adolescentes nacidos a término. Los resultados de la EMT evidenciaron diferencias significativas en la función motora del cerebro a los 15 años de edad entre los adolescentes muy pretérmino del MMC y sus pares con cuidados convencionales. Todos los resultados de la EMT fueron similares entre el grupo de adolescentes muy pretérmino del MMC y los adolescentes a término y mejores que en los adolescentes muy pretérmino con cuidados convencionales. Los adolescentes del MMC presentan tiempos de conducción corticoespinal más rápidos que revelan una sincronización más eficiente de las células M1 (23). Pese a sus resultados los autores de esta investigación recomiendan realizar un seguimiento en muestras más grandes e incluir medidas de neuroimagen, pruebas funcionales y evaluaciones clínicas para refinar las preguntas sobre el desarrollo del cerebro y el impacto del MMC.

1.9. Destreza Manual o coordinación viso-motriz

La destreza manual es un componente de la función del miembro superior y se define como la manipulación hábil y controlada de una herramienta u objeto por los dedos (82). Otra definición plantea que la destreza manual son aquellos movimientos voluntarios finos requeridos para manipular objetos de tamaño pequeño durante una tarea determinada en función del tiempo para realizarla (83). Esta habilidad es fundamental para el desempeño exitoso de tareas cotidianas y ocupacionales, incluyendo el trabajo, la educación, el juego y el ocio (84). Se ha sugerido en algunos trabajos que el período de desarrollo más dinámico para el movimiento hábil o la destreza manual es alrededor de los 12 años y dura hasta la tercera década de la vida (11)

Una de las herramientas más utilizadas para la evaluación de la destreza manual es la prueba de clavijas con nueve orificios (*Nine Hole Peg Test - 9HPT*) este instrumento ha sido validado y es ampliamente utilizado en pacientes con esclerosis múltiple y por terapeutas ocupacionales, aunque también ha sido usado para evaluar la coordinación motora fina en niños (85,86). La prueba fue utilizada por primera vez por Kellor y cols. en 1971 dentro de un estudio que evaluó la fuerza y la destreza manual y en ese momento se establecieron las dimensiones del dispositivo y los procedimientos para su aplicación (87). Posteriormente en 1985 Mathiowetz y cols. publicaron los primeros valores normativos en adultos por género de esta prueba (88) y en el 2003 Oxford y cols. establecieron las nuevas normas y confiabilidad de la versión comercial más usada del instrumento encontrando que sus datos apoyaban las normas originales de Mathiowetz ya que sus valores normativos no fueron estadísticamente diferentes de los anteriores (89).

Existen versiones comerciales del dispositivo del 9HPT que varían en cuanto al material en el que está construido (madera o plástico), sin embargo, éste consiste en una consola con un contenedor redondo para las nueve clavijas en un extremo y una superficie con nueve orificios en el extremo opuesto de una profundidad de 1,3 cm espaciados a 3,2 cm de distancia medidos de centro a centro. Las nueve clavijas tienen un diámetro de 0,64 cm y una longitud de 3,2 cm. Los sujetos tienen que colocar nueve clavijas en los nueve orificios y luego

retirarlas lo más rápido posible empleando una sola mano, se mide el tiempo que requieren para realizar la tarea (88).

1.10. Destreza manual y EMT

Evaluaciones del desarrollo corticomotor en sujetos entre 10 y 13 años con antecedente de prematurez y BPN mediante EMT y pruebas funcionales revelan una relación directamente proporcional entre la edad gestacional, el peso al nacer y la excitabilidad corticomotora que persiste en la infancia tardía, de tal manera que el nacimiento pretérmino y el BPN se asocian a reducción de la excitabilidad corticomotora que a su vez se relacionan con un bajo desarrollo de habilidades motoras, específicamente de la destreza manual (90).

La destreza manual también puede estar relacionada con la integridad y el desarrollo de las vías transcallosales, como lo sugieren las correlaciones entre un mayor rendimiento motor y mayor grosor del cuerpo calloso (91).

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño

Estudio analítico de cohorte, basado en un ensayo controlado aleatorizado de hace 20 años.

2.2. Muestra

2.2.1 Muestra Inicial

Los sujetos que participaron en este estudio, son adultos jóvenes con antecedente de BPN y en su mayoría pretérmino (78,61%) que al momento de su nacimiento participaron en un ensayo abierto, controlado, aleatorizado (ECA) del MMC y la atención convencional que se llevó a cabo en una institución prestadora de salud de tercer nivel de la ciudad de Bogotá (Clínica San Pedro Claver) entre los años 1993 y 1996 (92). En el ensayo se siguieron 1.084 neonatos con un peso ≤ 2.001 g., de los cuales 746 fueron asignados aleatoriamente (382 al MMC y 364 a la atención convencional). Los neonatos con riesgo neurológico fueron excluidos del ECA, sin embargo, recibieron el seguimiento dentro del programa MMC.

2.2.1.1 Intervenciones

Método Madre Canguro

- Posición canguro: contacto piel a piel entre madre y neonato en posición vertical las 24 horas del día. Las madres cumplen la función de "incubadoras" y de principal fuente de alimento y estimulación.
- Nutrición canguro: lactancia materna exclusiva o casi exclusiva basada en las necesidades del neonato, en lugar de la libre demanda, con el objetivo de garantizar la ganancia de peso óptimo (15 g por día hasta alcanzar el término). Si el neonato no está alcanzando este objetivo, se administra un suplemento (fórmula para bebés pretérmino) administrado mediante un gotero o cuchara.

- Alta y políticas de seguimiento hasta la semana 40: los neonatos con BPN son elegibles para la posición y nutrición canguro tan pronto han logrado la adaptación a la vida extrauterina, prosperan en un ambiente térmico neutral y pueden succionar y tragar adecuadamente. Tan pronto se logra una adaptación exitosa al MMC (en horas a unos pocos días), los neonatos y sus madres son dados de alta independientemente de su peso actual o edad gestacional. En casa, los bebés permanecen en la posición canguro hasta que ya no la toleren. Después del alta, los bebés son monitoreados diariamente hasta que recuperan su peso al nacer y ganan al menos 15-20 g/día. Posteriormente, se programan controles semanales hasta el término y luego un seguimiento hasta los doce meses de edad corregida (92).

Cuidado convencional

En la intervención convencional o de cuidado mínimo los neonatos se mantuvieron en una incubadora hasta que lograron regular su temperatura y alcanzaron una ganancia de peso adecuada. El alta hospitalaria se realizó de acuerdo con la práctica clínica de la institución participante (generalmente cuando su peso alcanzaba alrededor de los 1.800 g) y con el mismo manejo ambulatorio que los neonatos del grupo MMC en cuanto al apoyo para la lactancia y medicamentos. Luego del egreso hospitalario, se realizaron controles médicos quincenales hasta que llegaron al término (40 semanas de edad gestacional). Posteriormente, el seguimiento fue idéntico al ofrecido a los participantes del grupo canguro, hasta completar el año de edad corregida (92).

2.2.2 Muestra de seguimiento

Transcurridos 20 años del ECA original, la Fundación Canguro, con financiación de la iniciativa *Saving Brains* de *Grand Challenges* Canadá, se propuso el objetivo de recuperar al menos el 60% de los participantes para el estudio “*Randomized open controlled trial on kangaroo mother care versus traditional care for low birth weight infants. Patient-centered outcomes at the age of 18 years*”, estudio dentro del cual se enmarca el presente proyecto.

Entre el 18 de enero de 2013 y el 26 de diciembre de 2014 se logró localizar 494 participantes de los 716 del ECA original (69%) que sobrevivieron el primer año de edad corregida, sin embargo, de ellos tres fallecieron luego del año de edad. Once sujetos vivían fuera de la ciudad de Bogotá y no podían asistir y 39 se negaron a participar. Los 441 sujetos restantes (59,1% del ECA original) estuvo de acuerdo en participar en el estudio de seguimiento y fueron reinscritos.

Con el fin de generar valores de referencia para algunos parámetros también se incluyó un grupo de adolescentes a término y con un peso normal (> 37 semanas de edad gestacional y > 2,500 gr de peso al nacer) quienes también nacieron en una institución prestadora de salud de tercer nivel de la ciudad de Bogotá, pero entre los años 1997 – 1998 y también tuvieron el mismo seguimiento hasta los doce meses y no tenían antecedentes conocidos de dificultades en el desarrollo sensoriomotor. Ellos fueron contactados con una estrategia similar a la de reinscripción del ECA.

Los criterios de exclusión fueron los de las guías de seguridad EMT y principalmente concernientes a cirugías, lesión o herida cerebrales y antecedentes de convulsiones.

2.3. Procedimiento

En el proyecto original a todos los participantes del estudio se les realizó una valoración de optometría y audiometría para garantizar que podían participar en las siguientes evaluaciones y en los casos en que fue necesario se realizaron ajustes de lentes correctivos o audífonos. Posteriormente, se realizó un examen médico completo, una evaluación neuropsicológica y psicosocial (inteligencia, atención, memoria, integración visomotora, destreza manual, comportamiento, apego, autoestima y estado afectivo) y unos paradigmas EMT. Por último, se realizaron visitas domiciliarias y se tomó información sobre la historia académica y laboral de cada participante. Adicionalmente al grupo de sujetos con un peso al nacer inferior a los 1.801 g. se realizaron imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) e imágenes con tensor de difusión (ITD).

De toda esta información recolectada en el proyecto original, para este trabajo que se propuso evaluar el efecto del MMC sobre el desarrollo motor, se seleccionaron los registros tomados de la evaluación de la destreza motora y los paradigmas de EMT. El presente proyecto fue inicialmente sometido a la junta de investigación del proyecto original, quienes dieron su aprobación para la utilización de los datos e hicieron monitoreo y auditoría al mismo (Anexo 1).

2.3.1. Evaluación destreza manual

Previo al procedimiento de evaluación de la destreza manual se determinó la dominancia manual de cada participante usando el inventario de lateralidad manual de Edimburgo. Para la evaluación mediante el 9HPT se ubicó la consola frente al participante con el contenedor orientado hacia la mano que se iba a evaluar y se le solicitó introducir, una a una, las nueve clavijas en los agujeros del tablero en cualquier orden lo más rápido posible y una vez todas insertadas, inmediatamente, sin detenerse, retirarlas también de una a la vez utilizando únicamente una mano en cada prueba. Se cuantificó el tiempo, en segundos, que el participante tardó en introducir y luego retirar las nueve clavijas, el cronometraje inició cuando el participante tocó la primera clavija y terminó cuando la última clavija estaba en el contenedor. Se realizó una demostración seguida por un ensayo de práctica y posteriormente dos pruebas con cada mano, iniciando con la mano dominante y finalizando con la mano no dominante (88). También se indicó que en caso de que una clavija cayera sobre la mesa el participante debía recogerla y continuar con la tarea y si se caía al suelo sería recogida por el evaluador mientras el participante continuaba con la tarea.

2.3.2. Estimulación Magnética Transcranial

Para evaluar el desarrollo de la corteza motora, las vías corticoespinales y las interacciones interhemisféricas entre ambas cortezas motoras se utilizó la EMT. Los estímulos magnéticos se aplicaron sobre la representación en la corteza motora primaria del músculo primer interóseo dorsal – PID (abductor del dedo índice involucrado en el agarre de precisión) con una bobina focal en forma de ocho (con una corriente de posterior a anterior) conectada a dos

estimuladores magnéticos Magstim 2002 (BiStim2, Magstim Co. Ltd, Whitland, UK). A lo largo de la medición se realizó monitoreo de la actividad muscular. El registro electromiográfico se realizó en ambas manos simultáneamente, usando electrodos de superficie colocados en el vientre del músculo primer interóseo dorsal (PID). La activación y fuerza del músculo se probaron con un dinamómetro (Pinch Gauge).

Primero se identificó el punto caliente o *hotspot* (el lugar en el que se evocan los potenciales evocados motores (PEMs) en la intensidad más baja) y las siguientes mediciones se dirigieron a ese lugar. Luego se evaluó el umbral motor en reposo (UMR) definido como la intensidad mínima de EMT para provocar al menos 5 PEMs $\geq 50 \mu\text{V}$ en 10 ensayos.

Posteriormente se usó el paradigma de EMT de doble-pulso para evaluar la inhibición y facilitación intracortical en reposo. Un estímulo condicionante subumbral (80% UMR que no provoca PEM) se presentó antes del estímulo de prueba supraumbral (alrededor de 120% UMR que provoca un PEM $\geq 1 \text{ mV}$). Los intervalos interestímulos fueron cortos, de 3 ms para inhibición intracortical y largos, de 15 ms para la facilitación intracortical. Se registraron veinte PEMs de prueba y diez PEMs condicionados por cada lado para la inhibición y la facilitación intracortical y cada variable fue expresada como un porcentaje del tamaño de los PEMs obtenidos en la condición de prueba.

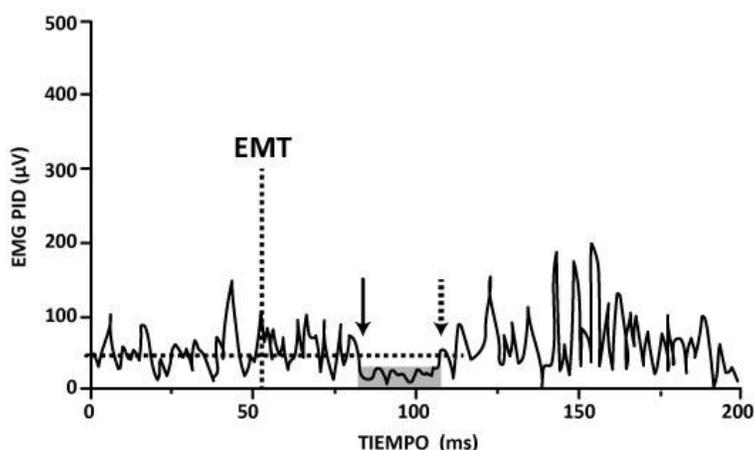
Para calcular el porcentaje de inhibición y facilitación intracortical se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{(PEM \text{ Condicionado} - PEM \text{ Prueba})}{PEM \text{ Prueba}} \times 100$$

También se utilizó un paradigma de EMT para la evaluación de las vías inhibitorias transcallosales entre cortezas motoras primarias, con el objetivo de probar la inhibición interhemisférica. Se le solicitó al participante mantener una pinza pulgar-índice al 50% de la contracción voluntaria máxima y se aplicó un pulso único de EMT (200% UMR) sobre la corteza motora primaria ipsilateral. Este procedimiento dio como resultado un periodo de silencio en la actividad electromiográfica del músculo PID ipsilateral pre-activado.

Se extrajeron tres variables principales de la inhibición transcallosal: la latencia (LIT), la duración (DIT) y el tiempo de conducción transcallosal (TCT). La LIT se definió como el intervalo de tiempo transcurrido desde la presentación del artefacto o inicio de EMT hasta el primer signo de disminución sostenida en el nivel de actividad EMG o inicio del PSi, es decir, el inicio del PSi menos el inicio de EMT. La DIT se estableció como el tiempo total desde el inicio del PSi hasta la terminación del PSi (primer punto de tiempo después del inicio de PSi en el que el nivel EMG volvió al nivel medio), es decir, la terminación del PSi menos el inicio del PSi (Figura 1). La latencia y la duración de la inhibición transcallosal (promediada de ocho ensayos) fueron extraídas usando una aproximación estadística.

Figura 1. Latencia y duración inhibición transcallosal

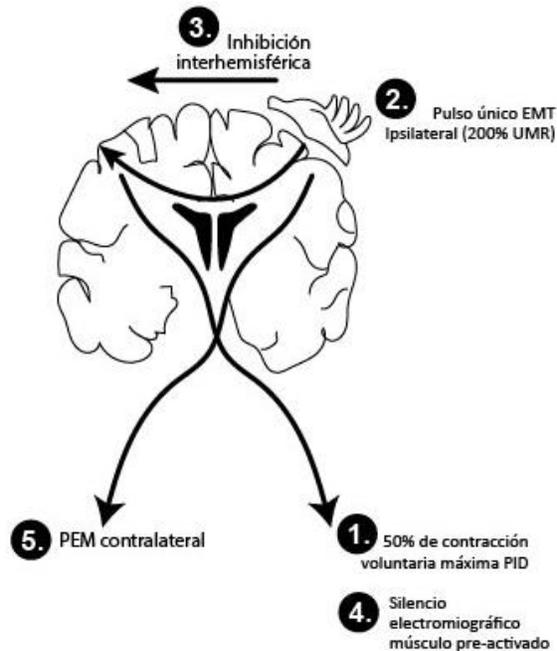


Latencia Inhibición transcallosal: Tiempo transcurrido entre la aplicación del artefacto o inicio de EMT (línea punteada) y el inicio del PSi (flecha continua).

Duración Inhibición transcallosal: Área sombreada; tiempo desde el inicio del PSi (flecha continua) hasta la terminación del PSi (flecha punteada). Adaptado de Schneider et al (2012) (23)

Por último, también se evaluó la latencia del PEM contralateral, lo que refleja la eficacia de la conducción corticoespinal (Figura 2). Medir tanto la LIT y latencia del PEM contralateral permitió inferir el TCT, que corresponde a la diferencia entre la LIT y la latencia del PEM contralateral.

Figura 2. Procedimiento inhibición transcallosal



Adaptado de Schneider et al (2012) (23)

Todos los registros fueron realizados por la misma persona, en la misma institución y mediante el mismo equipo para minimizar así la variabilidad técnico-dependiente de los registros y poder garantizar que la variabilidad entre los sujetos es inherente a la técnica. Así mismo todo el personal involucrado en las evaluaciones neurofisiológicas y clínicas estuvo ciego al grupo de asignación hasta la finalización análisis.

2.4. Índice de Fragilidad

Debido al efecto de cohorte de supervivencia y a que se registró un mayor número de muertes durante el primer año de seguimiento dentro del grupo control comparado con el grupo MMC generando un posible desequilibrio en la mortalidad y otros factores de confusión potenciales en la presente cohorte de seguimiento, se tuvo en cuenta el índice de fragilidad que estima el grado total de vulnerabilidad debido a factores presentes previos a la asignación aleatoria a los grupos de estudio. Este índice fue calculado mediante un modelo de Rash e incluyó 15

indicadores binarios distribuidos de manera desigual para detectar lesiones que podrían haber ocurrido durante la gestación, el parto o periodo neonatal (Tabla 2) (93).

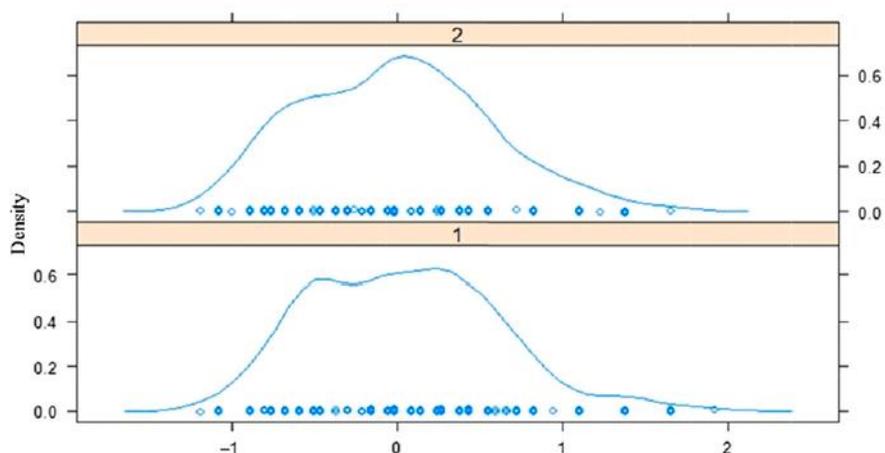
Tabla 2. Parámetros índice de fragilidad

Parámetro	Dificultad
<i>Pretérmino</i>	18.972.291
<i>Restricción crecimiento intrauterino (RCIU)</i>	-0.5855773
<i>RCIU y pretérmino</i>	-1.2851473
<i>Edad gestacional al nacer</i>	-0.7523441
<i>Sufrimiento agudo al nacer</i>	0.3160136
<i>Reanimación neonatal</i>	-1.8858323
<i>Peso al nacer <1501 g</i>	-1.7757791
<i>Preeclampsia durante la gestación</i>	-0.3618344
<i>Primípara</i>	-0.1795824
<i>Apgar a los 5 minutos <7</i>	-0.6533428
<i>Sexo masculino</i>	-0.1965165
<i>Sepsis neonatal</i>	-1.7442807
<i>Edad gestacional en la aleatorización</i>	-2.162849
<i>Infección nosocomial antes de la aleatorización</i>	-1.7062807
<i>Ictericia severa</i>	-0.5502986

Un indicador fácil (valor negativo) es cualquier fragilidad observada; un indicador difícil (valor positivo) solo se ve en los niveles severos. Tomado de (93)

De los 15 indicadores binarios considerados en el modelo de Rash solamente dos indicadores fueron considerados difíciles porque obtuvieron valores positivos: el sufrimiento agudo al nacer y el nacimiento pretérmino (Tabla 2).

Figura 3. Índice de fragilidad antes de la aleatorización en la cohorte reinscrita según el grupo.



Prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad, $P = 0,1968$. Grupo 1: MMC; Grupo 2: Control. Tomado de (93)

Los índices de fragilidad de los dos grupos fueron similares ($p = 0,1968$) ambos se caracterizan igualmente por un gran continuo de probable fragilidad previa a la intervención (Figura 3). Por esta razón se considera que ambos grupos son equivalentes antes de la intervención y no es necesario el uso de variables de peso o puntajes de propensión. Este índice de fragilidad también puede ser usado para determinar en qué punto el impacto del MMC depende de una fragilidad o robustez previa (93).

2.5. Análisis estadístico

La información de identificación del paciente, variables pre- y peri-natales, información del seguimiento del primer año y resultados de la prueba 9HPT y de la EMT de cada uno de los individuos fue tabulada en una base de datos en Excel, con la verificación de un administrador de bases de datos. Los datos de la EMT fueron preprocesados por dos expertos, usando el software MATLAB quienes también estuvieron a cargo de los análisis de la EMT mediante MEPViewer, EMGMax y Export Module. Toda la información fue depurada para verificar la consistencia y evitar la pérdida de datos de las variables y manejada en el software R versión 3.6.1, con el que también se realizaron los análisis estadísticos.

Se estimaron estadísticos descriptivos de las variables sociodemográficas, pre y perinatales y análisis univariados de las medidas de desenlace por grupo de pacientes, con medidas de tendencia central (media y desviación estándar) para variables continuas y tablas de frecuencias para variables discretas (porcentaje). También se realizaron comparaciones intergrupales según la asignación del ECA original (MMC *versus* control) y con el grupo a término y con peso normal (MMC *versus* referencia y control *versus* referencia) con el estadístico X^2 para las variables discretas y la prueba t de Student para las variables continuas. Se tomó como significancia estadística el valor de p menor a 0,05.

Debido a la heterogeneidad que representan los sujetos con BPN, entre los cuales se incluyen tanto los neonatos pretérmino como los neonatos a término en los grupos asignados aleatoriamente a la intervención (MMC) y control (Cuidado convencional); para el análisis de los desenlaces de la EMT se desagregaron según la edad gestacional en pretérmino y a término en cuatro grupos así: 1) MMC pretérmino, 2) MMC a término, 3) Controles pretérmino y 4) Controles a término.

A partir de una revisión de literatura se identificó entre las variables de desenlace motor la medida de la EMT más sensible a la alteración de la función motora en la población de BPN. Un modelo logístico fue ajustado para evaluar el impacto del MMC en uno de los parámetros de la inhibición transcallosal a través del cálculo de razones de Odds (OR) como medida de asociación. La elección de la variable desenlace para el modelo fue con el objetivo de examinar la integridad de vías inhibitorias interhemisféricas teniendo en cuenta que puede estar alterada por el impacto del parto pretérmino sobre el desarrollo de la SB y, en especial, de las fibras mielinizadas que interconectan ambos hemisferios. La variable de desenlace del modelo fue el tiempo de conducción transcallosal en relación a los valores calculados para los individuos de referencia nacidos a término con peso normal de nuestra muestra. La variable explicativa fue el tipo de cuidado del BPN (Método Madre Canguro *versus* Cuidado Convencional), teniendo en cuenta la edad gestacional (pretérmino y a término) y tomando como grupo de referencia los individuos nacidos a término con peso normal al nacer. Las demás variables se incluyeron en el análisis como covariables o variables de ajuste de los modelos. Se realizaron análisis bivariados con las diferentes medidas de desenlace y las

demás variables (independientes y covariables), con modelos de regresiones logísticas. Aquellas variables que en los modelos bivariados tenían una significancia estadística a un valor de p menor a 0,20 se incluyeron en los modelos multivariados finales para calcular los OR de las asociaciones. La significancia estadística de los modelos se fijó en el 95%.

2.6. Consideraciones Éticas

Esta investigación tuvo en cuenta los requisitos éticos establecidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Según la clasificación establecida en su artículo 11, estudios de este tipo se consideran investigaciones “con riesgo mínimo”. El protocolo de investigación utilizado para el proyecto original “*Randomized open controlled trial on kangaroo mother care versus traditional care for low birth weight infants. Patient-centered outcomes at the age of 18 years*” dentro del cual se enmarca este proyecto de investigación fue revisado y aprobado por consenso por el comité de investigaciones y ética de la facultad de medicina de la Pontificia Universidad Javeriana en mayo de 2012 (Anexo 2). Así mismo este proyecto fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia en mayo de 2017.

Los sujetos que aceptaron participar en el estudio dieron por escrito su consentimiento informado con total conocimiento de los objetivos, procedimientos, beneficios y riesgos, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna (Anexo 3). El procedimiento para la toma del consentimiento informado consistió en la lectura del documento informativo en compañía de un médico pediatra dispuesto a aclarar cualquier inquietud que surgiera, una vez se aclararon las dudas y el participante aceptó participar como voluntario en la investigación firmó dos copias del documento que también fue firmado por el médico pediatra y un testigo, una de las copias fue entregada al participante y la otra archivada junto con los registros recolectados. Dentro del consentimiento informado se expresa la confidencialidad de la información recolectada, los nombres y apellidos de los participantes fueron reemplazados por un código numérico para los análisis que se realizaran.

3. RESULTADOS

3.1. Análisis Descriptivos

Los resultados de las estimaciones de las características sociodemográficas de la muestra y la información del estado de salud en general de los participantes en términos de medias, desviación estándar y frecuencias se presentan en la Tabla 3, que también contiene las comparaciones intergrupales (MMC *versus* control, MMC *versus* referencia y Control *versus* referencia) que se realizaron con el estadístico X^2 para las variables discretas y la prueba t de Student para las variables continuas.

Tabla 3. Características sociodemográficas y estado general de salud

	<i>MMC</i> (N = 228)	<i>Control</i> (N=213)	<i>Referencia</i> (N=50)	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> MMC y control	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> MMC y Referencia	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> Control y Referencia
<i>Sexo (fem.)</i>	54,38 (124)	57,28 (122)	52 (26)	0,607	0,881	0,6041
<i>Escolaridad (años)</i>	11,38 (1,32)	11,37 (1,55)	11,08 (1,74)	0,933	0,279	0,311
<i>Índice lateralidad Edinburgh</i>				0,570	0,459	0,693
<i>Diestro (%)</i>	89,04 (203)	89,52 (188)	88 (44)			
<i>Ambidiestro (%)</i>	2,19 (5)	0,95 (2)	0 (0)			
<i>Zurdo (%)</i>	8,77 (20)	9,52 (20)	12 (6)			
<i>Dominancia Ocular</i>				0,018		1
<i>Izquierda (%)</i>	61,06 (138)	72,25 (151)	71,43 (35)			
<i>Derecha (%)</i>	38,94 (88)	27,75 (58)	28,57 (14)			
<i>Coeficiente Intelectual</i>	87,66 (13,81)	87,6 (13,72)	87,52 (14,69)	0,962	0,950	0,972
<i>Audición Normal (%)</i>	91,67 (209)	92,02 (196)	92 (46)	1	1	1
<i>Visión Normal (%)</i>	91,15 (206)	95,67 (199)	100 (49)	0,106	0,097	0,333
<i>Exámen Neurológico Normal (%)</i>	82,46 (188)	81,22 (173)	98 (49)	0,832	0,010	0,006
<i>Problemas de Salud</i>						
<i>Trastornos Endocrinos (%)</i>	3,52 (8)	2,82 (6)	0 (0)	0,880	0,379	0,500
<i>Hipotiroidismo (%)</i>	3,96 (9)	1,41 (3)	0 (0)	0,176	0,322	0,917

<i>Epilepsia (%)</i>	3,95 (9)	5,63 (12)	0 (0)	0,544	0,324	0,180
<i>Trastorno del Aprendizaje (%)</i>	21,15 (48)	20,19 (43)	6 (3)	0,897	0,021	0,030
<i>Trastorno Atencional (%)</i>	56,25 (27)	53,49 (23)	33,33 (1)	0,958	0,860	0,938

Media (DE) o % (N); () $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$*

La muestra para este estudio se conformó por 491 jóvenes con un rango de edad comprendida entre los 17 y 20 años, de los cuales 272 fueron mujeres y 219 hombres. Los participantes se clasificaron inicialmente en tres grupos según el ECA: 228 pertenecientes al grupo MMC, 213 al grupo control y 50 al grupo de referencia nacidos a término con peso normal. La mayoría de los sujetos tenían lateralidad manual diestra (89,14%) y dominancia ocular izquierda (66,94%). La escolaridad promedio fue de 11,35 años y el coeficiente intelectual promedio de 87,62 (Tabla 3).

Al realizar las comparaciones intergrupales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad, escolaridad y lateralidad manual entre los tres grupos. Así mismo el coeficiente intelectual, el estado de salud visual y auditiva se distribuyeron de manera similar entre los grupos y solamente la diferencia en dominancia ocular resultó ser estadísticamente significativa entre el grupo MMC y el grupo control ($p = 0,018$), siendo mayor el porcentaje de sujetos con dominancia ocular izquierda dentro del grupo control (72,25%) frente a un 61,06 % en el otro grupo (Tabla 3). El resultado del examen neurológico también varió significativamente entre ambos grupos de BPN y el grupo de referencia ($p = 0,010$ y $0,006$), un menor porcentaje de participantes de los grupos MMC y Control (82,46 y 81,22%, respectivamente) tuvo un examen neurológico normal, frente al 98% de los participantes de grupo de referencia.

En cuanto a la presentación de problemas de salud como trastornos endocrinos, hipotiroidismo y epilepsia, la frecuencia de estas condiciones en el grupo de referencia es de cero, mientras que en los grupos MMC y control entre 1,41 y 5,63% presenta alguna de estas condiciones. Otros trastornos del desarrollo como el trastorno de atención y de aprendizaje también muestran mayores frecuencias de presentación en los grupos MMC y control respecto a los nacidos a término con peso normal, sin embargo, solamente la diferencia en la

frecuencia de presentación de trastornos del aprendizaje tuvo significancia estadística ($p = 0,021$ y $0,030$). El 21,15% de los participantes del grupo MMC y el 20,19% del grupo control manifestaron haber presentado un trastorno de aprendizaje frente al 6% de los sujetos del grupo de referencia (Tabla 3).

Las características de la gestación y del nacimiento y sus comparaciones intergrupales son presentadas en la Tabla 4.

Tabla 4. Información pre y perinatal

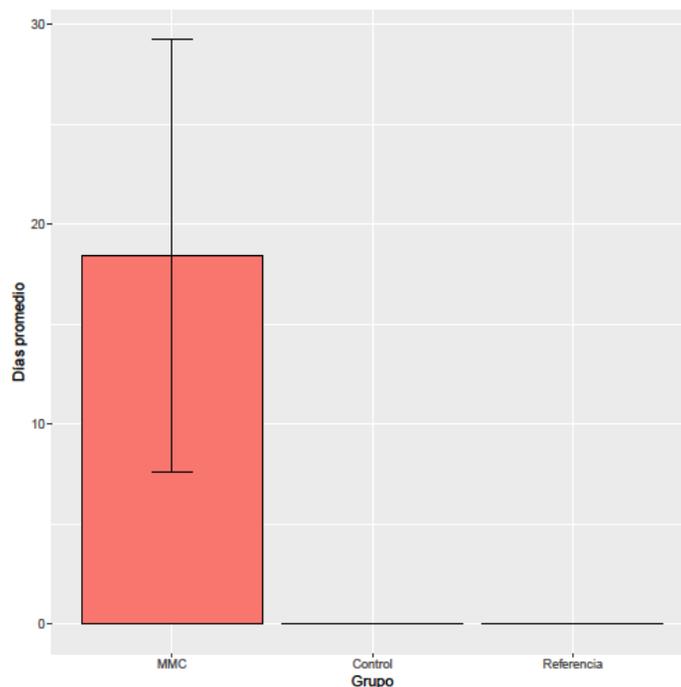
	<i>MMC</i> (<i>N = 228</i>)	<i>Control</i> (<i>N=213</i>)	<i>Referencia</i> (<i>N=50</i>)	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> <i>MMC y</i> <i>control</i>	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> <i>MMC y</i> <i>Referencia</i>	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> <i>Control y</i> <i>Referencia</i>
Información pre y perinatal						
<i>Edad Gestacional (sem)</i>	33,76 (2,56)	33,81 (2,48)	39,06 (1,02)	0,854	< 2.2e-16	< 2,2e-16
<i>Peso al nacer (g)</i>	1696,25 (273,7)	1735,16 (245,69)	3048,36 (319,67)	0,116	< 2.2e-16	< 2,2e-16
<i>Talla al nacer (cm)</i>	41,9 (2,97)	42,05 (2,89)	48,75 (1,99)	0,590	< 2.2e-17	< 2,2e-16
<i>Apgar 1 minuto (pts.)</i>	7,64 (1,38)	7,63 (1,5)	8,76 (0,52)	0,927	< 2.2e-16	7,9,E-15
<i>Apgar 5 minutos (pts.)</i>	9,02 (1,03)	9,02 (1,12)	9,89 (0,33)	0,978	6,E-06	5,E-03
<i>Perímetro Cefálico(cm)</i>	30,59 (1,78)	30,43 (1,55)	34,03 (1,05)	0,351	< 2.2e-16	< 2,2e-16
<i>Embarazo Múltiple (%)</i>	20,18 (46)	13,21 (28)	0 (0)	0,068	1,E-03	1,E-02
<i>Pretérmino(%)</i>	85,96 (196)	89,2 (190)	0 (0)	0,377	< 2.2e-16	< 2,2e-16
<i>Restricción Crecimiento Intrauterino (%)</i>	49,56 (113)	48,36 (103)	24 (12)	0,875	2,E-03	3,E-03
<i>Cuidados en UCIN (%)</i>	16,67 (38)	12,67 (27)	0 (0)	0,295	0,004	0,01645
<i>Duración Posición Canguro (días)</i>	18,43 (10,81)	0 (0)	0 (0)	< 2.2e-16	< 2.2e-16	N.A

Media (DE) o % (N); (*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$

Al comparar las variables pre y perinatales entre los participantes de BPN (MMC y control) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto para la variable de

exposición: duración en la posición canguro; que es de cero días para el grupo control, así como en el grupo de referencia (Figura 4).

Figura 4. Promedio duración posición canguro



Cuando esta comparación se realiza entre los grupos de BPN y el grupo de referencia las diferencias en todas las variables pre y perinatales resultan estadísticamente significativas (Tabla 4). Tanto los participantes del grupo MMC, como los del grupo control tienen valores promedio de edad gestacional, peso, talla, Apgar y perímetro cefálico al nacer, menores respecto a sus pares de referencia. De igual forma, el porcentaje de nacimientos pretérmino, embarazos múltiples, restricción del crecimiento intrauterino y necesidad de cuidados intensivos neonatales es mayor en los grupos MMC y control frente al grupo de referencia (Tabla 4).

Tabla 5. Evaluación destreza manual y estimulación magnética transcraneal

	<i>MMC</i> (N = 228)	<i>Control</i> (N=213)	<i>Referencia</i> (N=50)	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> <i>MMC y</i> <i>control</i>	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> <i>MMC y</i> <i>Referencia</i>	<i>Valor de p</i> <i>diferencia</i> <i>Control y</i> <i>Referencia</i>
<i>Evaluación Destreza Manual</i>						
<i>9HPT Promedio Mano dominante (s)</i>	18,28 (2,20)	18,02 (2,65)	17,63 (1,44)	0,279	0,012	0,16

<i>9HPT Promedio Mano no dominante (s)</i>	19,89 (2,82)	19,66 (3,12)	19,93 (2,48)	0,42	0,92	0,513
<i>Estimulación Magnética Transcraneal</i>						
<i>Promedio Umbral Motor Reposo (% salida máx estimulador)</i>	52,03 (5,81)	51,78 (6,02)	52,19 (6,48)	0,686	0,898	0,7414
<i>Promedio fuerza de Preensión Pinza (lb)</i>	15,80 (3,85)	15,75 (3,67)	18,74 (3,36)	0,892	6,1,E-05	4,8,E-05
<i>Promedio Inhibición Intracortical Corta (% PEM Prueba)</i>	-62,24 (49,02)	-63,05 (40,09)	-45,82 (52,5)	0,866	0,112	0,091
<i>Promedio Facilitación Intracortical (% PEM Prueba)</i>	47,72 (135,4)	42,34 (123,06)	63,19 (130,16)	0,699	0,547	0,414
<i>Promedio Latencia Inhibición transcallosal (ms)</i>	36,48 (5,61)	36,30 (4,68)	37,42 (8,55)	0,726	0,560	0,482
<i>Promedio Latencia Inhibición Transcallosal acorde a la estatura (ms)</i>	22,70 (3,77)	22,67 (3,15)	22,81 (5,50)	0,918	0,915	0,887
<i>Promedio Latencia Corticoespinal (ms)</i>	20,60 (1,32)	20,59 (1,52)	21,41 (1,64)	0,911	0,013	0,012
<i>Promedio Latencia Corticoespinal acorde a la estatura (ms)</i>	12,80 (0,81)	12,83 (0,83)	13,03 (0,83)	0,749	0,151	0,208
<i>Promedio tiempo de conducción transcallosal (ms)</i>	15,89 (5,52)	16,27 (7,32)	16,01 (8,03)	0,567	0,935	0,866
<i>Promedio duración inhibición transcallosal (ms)</i>	23,57 (8,92)	24,19 (9,21)	22,49 (7,55)	0,505	0,474	0,269

Media (DE) o % (N); (*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$

En la evaluación de la destreza manual (Tabla 5) la diferencia del tiempo promedio de ejecución en el 9HPT con la mano dominante resultó ser estadísticamente significativa entre el grupo MMC y el grupo de referencia ($p = 0,012$). El tiempo promedio en segundos en el 9HPT con la mano dominante fue mayor para los sujetos del grupo MMC ($18,28 \pm 2,2$ s) frente al de los sujetos del grupo de referencia ($17,63 \pm 1,44$ s) (Figura 5). Cuando la comparación se realiza entre los grupos control y de referencia esta diferencia se da en el mismo sentido, pero no es estadísticamente significativa. Por su parte, la ejecución en el 9HPT con la mano no dominante se distribuyó de manera similar en los tres grupos y en general presenta tiempos promedio mayores a los encontrados con la mano dominante (Figura 6).

Figura 5. Promedio 9HPT mano dominante

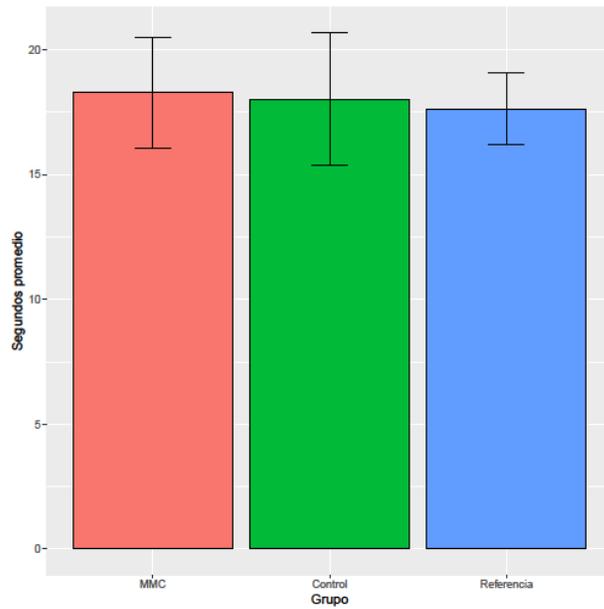
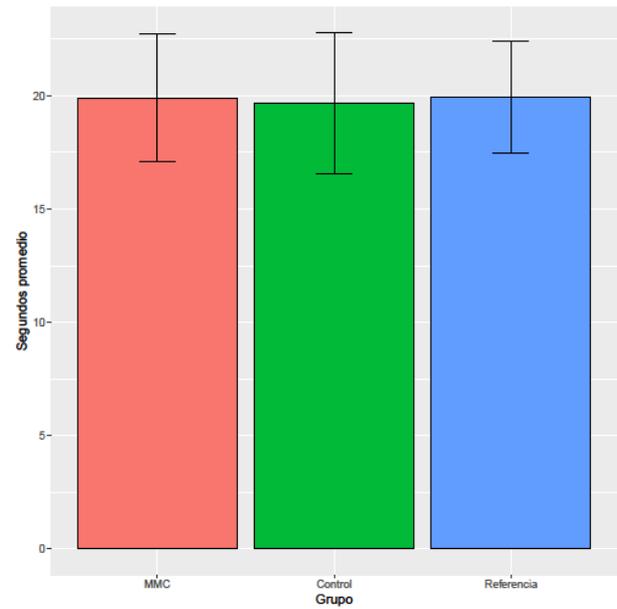
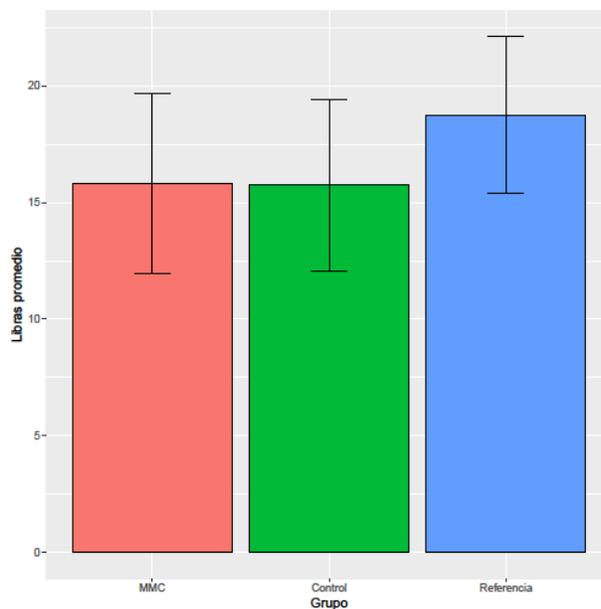


Figura 6. Promedio 9HPT mano no dominante



La diferencia en la fuerza de presión de la pinza también fue estadísticamente significativa entre los grupos MMC y referencia ($p < 0,0001$) y entre los grupos control y referencia ($p < 0,0001$) (Figura 7), siendo menor la fuerza ejercida en los sujetos de los grupos de BPN (MMC: $15,8 \pm 3,85$ lb y Control $15,75 \pm 3,67$ lb) que la que ejercen los sujetos del grupo de referencia ($18,74 \pm 3,36$ lb).

Figura 7. Promedio fuerza de presión digital



En cuanto a las variables de la EMT (Tabla 5), solamente para la latencia corticoespinal o latencia del PEM (Figura 8) se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos MMC y de referencia ($p = 0,013$) e igualmente entre los grupos control y referencia ($p = 0,012$). La latencia corticoespinal media en milisegundos es menor para los grupos MMC y Control ($20,6 \pm 1,32$ ms y $20,59 \pm 1,52$ ms, respectivamente) respecto al grupo de referencia ($21,41 \pm 1,64$ ms), no obstante, estas diferencias resultaron no ser significativas cuando se ajustó la variable por la estatura ($p = 0,151$ y $0,208$) (Figura 9). Las demás variables de la EMT (umbral motor en reposo, inhibición intracortical, facilitación intracortical e inhibición transcallosal) se comportaron de manera similar en los tres grupos (Tabla 5).

Figura 8. Promedio latencia corticoespinal directa

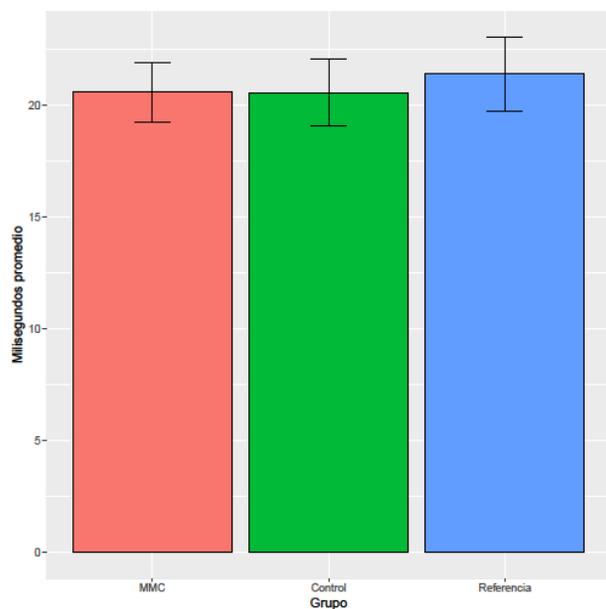
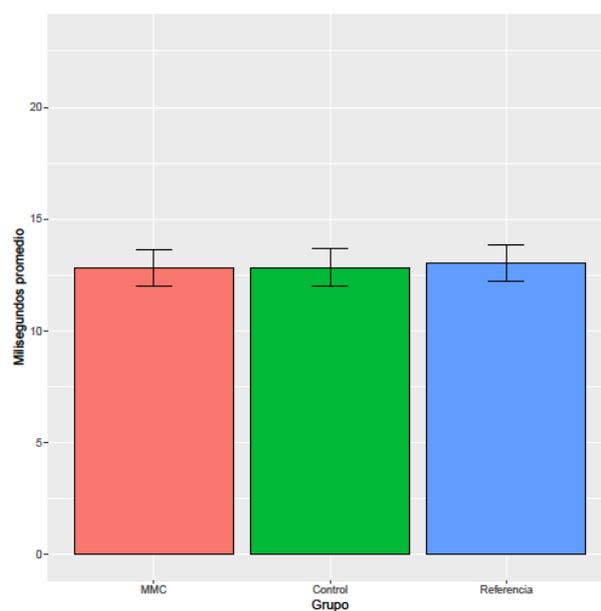


Figura 9. Promedio latencia corticoespinal ajustada por estatura



Luego de las comparaciones entre los grupos originales del ECA y el grupo de referencia de los nacidos a término con peso normal, se realizaron las comparaciones intergrupales del BPN según la edad gestacional en pretérmino y a término para las mismas variables. Estos resultados se presentan en la Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8.

Tabla 6. Características sociodemográficas y estado general de salud desagregado en pretérmino y a término

	MMC PT BPN (N = 157)	MMC T BPN (N = 28)	Control PT BPN (N=150)	Control T BPN (N=16)	Valor de p diferencia PT BPN	Valor de p diferencia T BPN
<i>Sexo (fem.)</i>	50,96 (80)	60,71 (17)	58,67 (88)	56,25 (9)	0,214	1,000
<i>Escolaridad (años)</i>	11,39 (1,34)	11,46 (1,26)	11,34 (1,67)	11,56 (1,5)	0,762	0,827
<i>Índice lateralidad Edinburgh</i>						
<i>Diestro (%)</i>	87,9 (138)	85,71 (24)	89,33 (134)	93,75 (15)		
<i>Ambidiestro (%)</i>	2,55 (4)	3,57 (1)	1,33 (2)	0 (0)	0,741	0,648
<i>Zurdo (%)</i>	9,55 (15)	10,71 (3)	9,33 (14)	6,25 (1)		
<i>Dominancia Ocular</i>						
<i>Izquierda (%)</i>	57,69 (91)	64,29 (18)	69,8 (105)	87,5 (14)	0,038	0,190
<i>Derecha (%)</i>	42,31 (66)	35,71 (10)	30,2 (45)	12,5 (2)		
<i>Coficiente Intelectual</i>	87,87 (137,96)	85,5 (12,5)	88,99 (13,79)	83,31 (8,31)	0,481	0,491
<i>Audición Normal (%)</i>	91,72 (144)	92,86 (26)	90,67 (136)	87,5 (14)	0,901	0,961
<i>Visión Normal (%)</i>	89,74 (141)	92,86 (26)	95,95 (144)	100 (16)	0,069	N.A
<i>Exámen Neurológico Normal (%)</i>	81,53 (128)	85,71 (24)	83,33 (125)	81,25 (13)	0,791	1,000
Problemas de Salud						
<i>Trastornos Endocrinos (%)</i>	1,92 (3)	7,14 (2)	3,33 (5)	6,25 (1)	0,679	1,000
<i>Hipotiroidismo (%)</i>	3,82 (6)	7,14 (2)	1,33 (2)	6,25 (1)	0,313	1,000
<i>Epilepsia (%)</i>	2,55 (4)	3,57 (1)	3,33 (5)	0 (0)	0,945	1,000
<i>Trastorno del Aprendizaje (%)</i>	21,15 (33)	17,86 (5)	19,33 (29)	18,75 (3)	0,800	1,000
<i>Trastorno Atencional (%)</i>	60,61 (95)	20 (6)	44,83 (67)	66,67 (11)	0,324	0,572

Media (DE) o % (N), (*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$

A partir de la muestra original de 441 sujetos con BPN, se excluyeron los casos que no contaban con la información completa de la EMT, resultando una muestra de 351 sujetos que se clasificaron en los nuevos grupos desagregados en pretérmino y a término y por la intervención (MMC y control) divididos así: 157 sujetos en el grupo MMC pretérmino (MMC PT BPN), 150 sujetos en el grupo Control pretérmino (Control PT BPN), 28 sujetos en el grupo MMC a término (MMC T BPN) y 16 sujetos para el grupo Control a término (Control T BPN).

Al realizar las comparaciones intergrupales del BPN según la edad gestacional no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, escolaridad, lateralidad manual y coeficiente intelectual, excepto para la dominancia ocular entre los dos grupos pretérmino ($p = 0,038$); un mayor porcentaje de sujetos pretérmino del grupo control tiene dominancia ocular izquierda respecto al grupo MMC (69,8 vs 57,69%) (Tabla 6).

La frecuencia de problemas de salud reportados en la consulta médica como trastornos endocrinos, hipotiroidismo, epilepsia, trastorno del aprendizaje y trastorno atencional fue similar entre los cuatro grupos de BPN desagregados en pretérmino y a término. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la salud visual y auditiva, ni en el examen neurológico (Tabla 6).

Tabla 7. Información pre y perinatal desagregado en pretérmino y a término

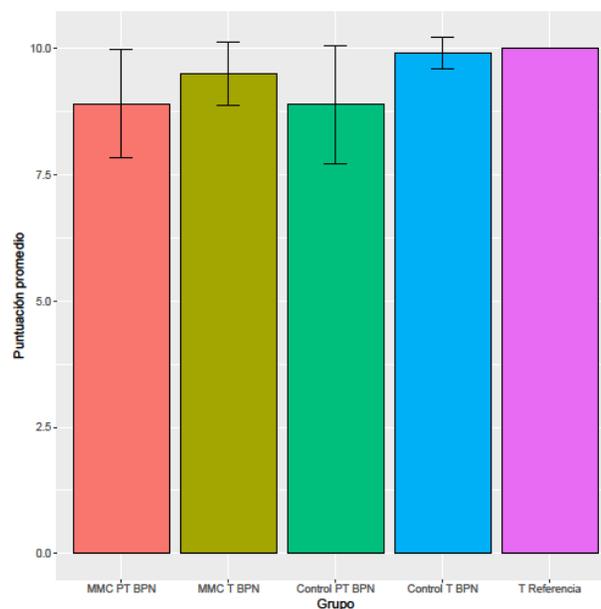
	MMC PT BPN (N = 157)	MMC T BPN (N = 28)	Control PT BPN (N=150)	Control T BPN (N=16)	Valor de p diferencia PT BPN	Valor de p diferencia T BPN
Información pre y perinatal						
<i>Edad Gestacional (sem)</i>	33,05 (2,09)	37,79 (1,07)	33,21 (2,12)	37,88 (0,96)	0,500	0,777
<i>Peso al nacer (g)</i>	1661,12 (286,47)	1829,29 (204,96)	1703,93 (256,78)	1887,5 (163,81)	0,169	0,308
<i>Talla al nacer (cm)</i>	41,45 (3,06)	43,93 (2,45)	41,70 (3,16)	43,81 (1,94)	0,497	0,863
<i>Apgar 1 minuto (pts.)</i>	7,43 (1,5)	8,2 (0,7)	7,49 (1,58)	8,25 (0,75)	0,756	0,854
<i>Apgar 5 minutos (pts.)</i>	8,9 (1,07)	9,5 (0,63)	8,89 (1,17)	9,9 (0,32)	0,918	0,043
<i>Perímetro Cefálico(cm)</i>	30,36 (1,78)	31,55 (1,90)	30,22 (1,64)	31,50 (1,18)	0,501	0,923
<i>Embarazo Múltiple (%)</i>	20,38 (32)	28,57 (8)	13,42 (20)	6,25 (1)	0,142	0,168
<i>Primera Gestación (%)</i>	46,5 (73)	42,86 (12)	45,33 (68)	37,5 (6)	0,928	0,977
<i>Pretérmino (%)</i>	100 (157)	0 (0)	100 (150)	0 (0)	N.A	N.A
<i>Restricción Crecimiento Intrauterino (%)</i>	40,13 (63)	100 (28)	39,33 (59)	100 (16)	0,980	N.A
<i>Preeclampsia (%)</i>	41,4 (65)	39,29 (11)	48 (72)	31,25 (5)	0,295	0,836

<i>Cuidados en UCIN (%)</i>	18,47 (29)	0 (0)	13,33 (20)	0 (0)	0,283	N.A
<i>Infección Nosocomial post-elegibilidad (%)</i>	6,19 (10)	0 (0)	12,77 (19)	0 (0)	0,165	N.A
<i>Índice de Fragilidad</i>	0,31 (0,76)	-1,22 (0,59)	0,16 (0,74)	-1,14 (0,65)	0,074	0,700
<i>Duración Posición Canguro (días)</i>	20,35 (10,03)	10,96 (12,83)	0 (0)	0 (0)	< 2.2e-16	0,000

Media (DE) o % (N); (*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$

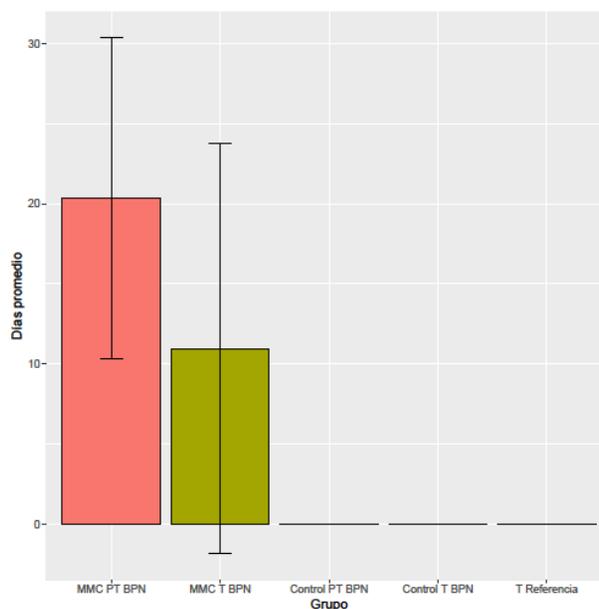
Al comparar entre los respectivos grupos de BPN desagregados, el peso, talla, perímetro cefálico al nacer y Apgar al minuto, se distribuyen de manera similar, al igual que la frecuencia de embarazo múltiple, primera gestación, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, cuidados intensivos e infección nosocomial. El Apgar a los cinco minutos es mayor en la población a término con BPN que en la población pretérmino, así mismo, se presentó una diferencia estadísticamente significativa al interior de los grupos a término con BPN ($p = 0,043$), siendo mayor el puntaje Apgar promedio en la escala del grupo control ($9,9 \pm 0,32$ pts) respecto al puntaje del grupo MMC ($9,5 \pm 0,63$ pts) (Figura 10).

Figura 10. Promedio Apgar 5 minutos desagregado en pretérmino y a término



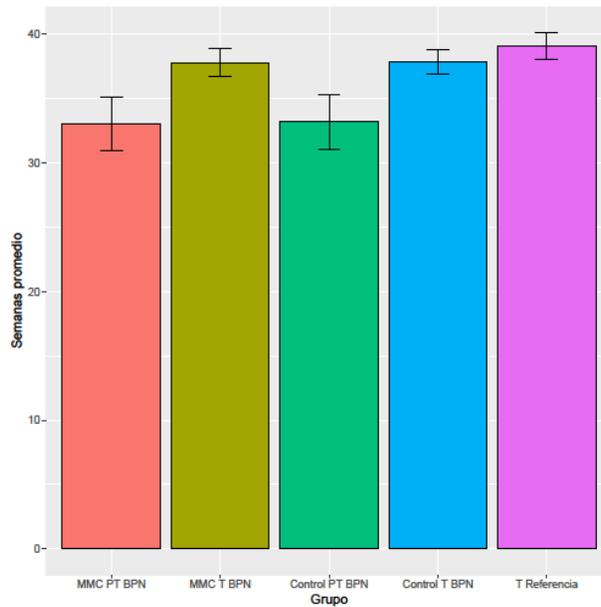
La variable de duración en la posición canguro también fue estadísticamente diferente entre los cuatro grupos de BPN cuando se comparó entre pretérmino y a término ($p < 0,0001$ entre los grupos pretérmino y $p = 0,0001$ entre los grupos a término) esto es debido a que el grupo control no tuvo la exposición. Sin embargo, también se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) incluso entre los dos grupos que recibieron la intervención MMC o que estuvieron expuestos. El promedio de días en la posición canguro en los MMC pretérmino fue de $20,35 \pm 10,03$ y de $10,96 \pm 12,83$ días en MMC a término con BPN (Figura 11).

Figura 11. Promedio duración posición canguro desagregado en pretérmino y a término



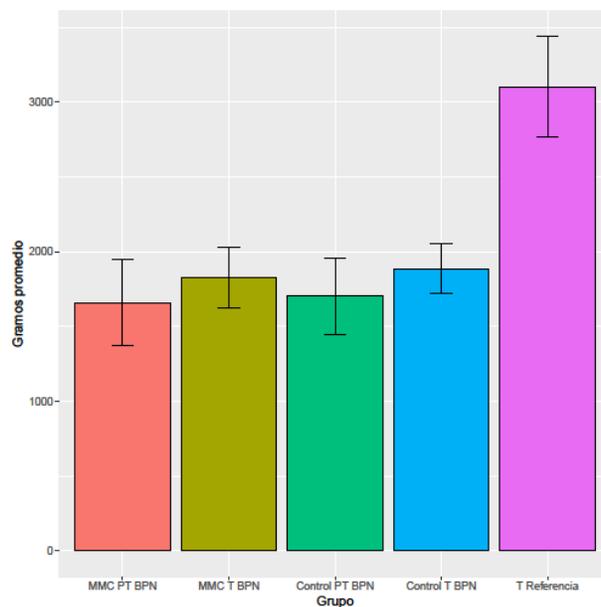
Al comparar entre los grupos pretérmino y a término con BPN variables como la edad gestacional al nacer se encuentra que en el grupo de los pretérmino fue de $33,05 \pm 2,09$ y $33,21 \pm 2,12$ semanas para el grupo MMC y Control respectivamente, mientras que para los grupos a término con BPN el promedio de semanas al nacer fue de $37,79 \pm 1,07$ en el grupo MMC y de $37,88 \pm 0,96$ en el grupo Control (Figura 12).

Figura 12. Promedio edad gestacional desagregado en pretérmino y a término



El peso y la talla promedio al nacer también fueron menores en los grupos pretérmino (1661,12 g y 41,45 cm para el grupo MMC y 1703,93 g y 41,7 cm para el grupo control) frente a los grupos a término con BPN (1829,29 g y 43,93 cm en los sujetos MMC y 1887,5 g y 43,81cm en los sujetos control), todas estas diferencias tienen significancia estadística (Figura 13).

Figura 13. Promedio peso al nacer desagregado en pretérmino y a término



El 100% de los sujetos de los grupos a término con BPN presentó RCIU, mientras que la frecuencia de esta condición entre los sujetos pretérmino fue de 40,13% en el grupo MMC y 39,33% en el grupo control, es decir, que cerca de dos de cada cinco pretérmino presentan, además de la prematuridad, RCIU.

Ninguno de los neonatos de los grupos a término con BPN requirió cuidados en UCIN, en contraste con el 18,47 % de los pretérmino del grupo MMC y el 13,33% de los pretérmino del grupo control que tuvieron una estancia en la unidad, así mismo, solo los grupos pretérmino tanto MMC y control presentaron infección nosocomial el 6,19% y 12,77%, respectivamente (Tabla 7).

En cuanto al índice de fragilidad, que estima el grado total de vulnerabilidad debido a factores presentes previos a la asignación aleatoria a los grupos de estudio (MMC y control), fue similar entre los grupos. Ambos son equivalentes en la fragilidad antes de la intervención. Se identifica que el índice de fragilidad se distribuye de manera similar al interior de los grupos pretérmino tomando valores positivos ($0,31 \pm 0,76$ para el grupo MMC y $0,16 \pm 0,74$ para el grupo control), al igual que los grupos a término con BPN que, aunque se comportan similar entre sí, toman valores negativos ($-1,22 \pm 0,59$ para el grupo MMC y $-1,14 \pm 0,65$ para el grupo control) (Tabla 7). La diferencia en el índice de fragilidad entre los sujetos pretérmino y a término con BPN obtuvo valores de p de $<0,00001$ sin importar el tipo de intervención o cuidado que recibieron, mostrando significancia estadística.

Tabla 8. Evaluación destreza manual y estimulación magnética transcraneal desagregado en pretérmino y a término

	<i>MMC PT BPN (N = 157)</i>	<i>MMC T BPN (N = 28)</i>	<i>Control PT BPN (N=150)</i>	<i>Control T BPN (N=16)</i>	<i>Valor de p diferencia PT BPN</i>	<i>Valor de p diferencia T BPN</i>
Evaluación Destreza Manual						
<i>9HPT Promedio Mano dominante (s)</i>	18,43 (2,24)	17,78 (1,96)	17,88 (2,48)	18 (1,38)	0,042	0,678
<i>9HPT Promedio Mano no dominante (s)</i>	20,13 (2,91)	18,97 (1,65)	19,58 (3,22)	19,88 (2)	0,122	0,138

Estimulación Magnética Transcraneal						
<i>Promedio Umbral Motor</i>	52,08	50,30	51,49	52,44		
<i>Reposo (% salida máx estimulador)</i>	(5,79)	(5,77)	(5,88)	(7,60)	0,390	0,345
<i>Promedio fuerza de Preensión</i>	15,98	15,32	15,88	15,16		
<i>Pinza (lb)</i>	(4,09)	(2,68)	(3,71)	(3,99)	0,821	0,884
<i>Promedio Inhibición</i>	-64,72	-48,15	-63,54	-63,71		
<i>Intracortical Corta (% PEM Prueba)</i>	(46,67)	(56,16)	(41,2)	(32,24)	0,821	0,274
<i>Promedio Facilitación</i>	41,42	36,28	42,88	42,68		
<i>Intracortical (% PEM Prueba)</i>	(137,05)	(93,29)	(128,88)	(99,19)	0,928	0,839
<i>Promedio Latencia Inhibición</i>	36,54	35,11	36,30	36,56		
<i>Transcallosal (ms)</i>	(5,18)	(4,78)	(4,71)	(4,09)	0,661	0,292
<i>Promedio Latencia Inhibición</i>	22,68	22,03	22,62	22,90		
<i>Transcallosal acorde a la estatura (ms)</i>	(3,55)	(2,72)	(3,15)	(2,83)	0,874	0,326
<i>Promedio Latencia</i>	20,71	19,96	20,56	20,65		
<i>Corticoespinal (ms)</i>	(1,34)	(1,21)	(1,53)	(1,30)	0,365	0,093
<i>Promedio Latencia</i>	12,83	12,55	12,79	12,92		
<i>Corticoespinal acorde a la estatura (ms)</i>	(0,83)	(0,76)	(0,81)	(0,88)	0,656	0,165
<i>Promedio Tiempo de conducción transcallosal (ms)</i>	15,83	15,15	15,73	15,92		
	(5,15)	(4,39)	(4,53)	(3,92)	0,859	0,554
<i>Promedio Tiempo de conducción transcallosal ajustado por talla (ms)</i>	9,33 (2)	9,01 (2,13)	9,3 (2,21)	9,42 (2,2)	0,899	0,552
<i>Promedio Duración Inhibición transcallosal (ms)</i>	24,33	24,17	23,71	28,22		
	(8,77)	(7,98)	(8,35)	(11,64)	0,523	0,229

Media (DE) o % (N); (*) $p < 0.05$ (**) $p < 0.01$

Las comparaciones de los resultados en la evaluación de la destreza manual entre los grupos de BPN desagregados en pretérmino y a término (Tabla 8) muestran una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo promedio empleado en el 9HPT con la mano dominante en los grupos pretérmino ($p = 0,042$), específicamente, el tiempo de ejecución de la tarea en el grupo control ($17,88 \pm 2,48$ s) es menor al del grupo MMC ($18,43 \pm 2,24$ s) (Figura 14). El tiempo medio de ejecución con la mano no dominante se distribuyó de manera similar entre los cuatro grupos del BPN (Figura 15) y fue mayor en todos los casos cuando se compara con la mano no dominante, es decir, les toma más tiempo realizar la tarea con esta mano.

En los resultados obtenidos en las variables de la EMT, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos pretérmino ni en los dos grupos a término con BPN para el umbral motor, fuerza de presión, inhibición intracortical, facilitación intracortical, latencia corticoespinal, latencia de inhibición transcallosal, duración de inhibición transcallosal y tiempo de conducción transcallosal central, aun cuando se hicieron ajustes por la estatura a algunas medidas como aquellas que consideran velocidades (Tabla 8).

Figura 14. Promedio 9HPT mano dominante desagregado en pretérmino y a término

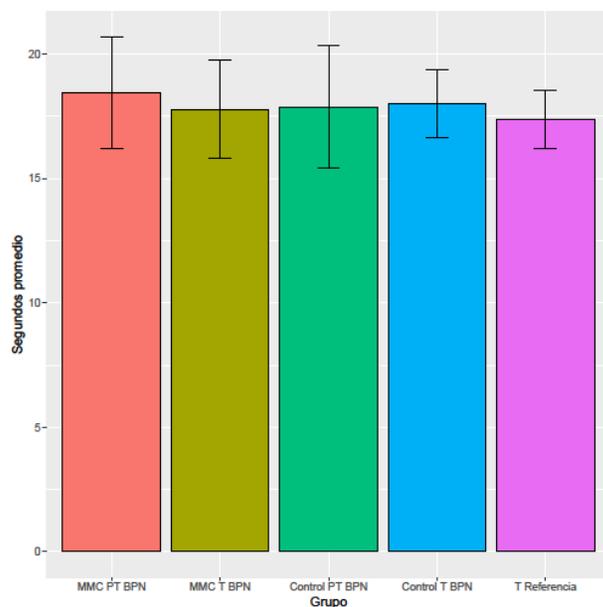
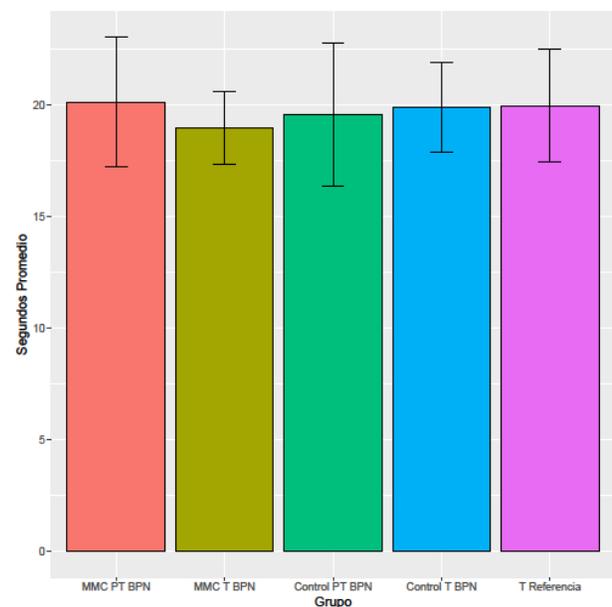
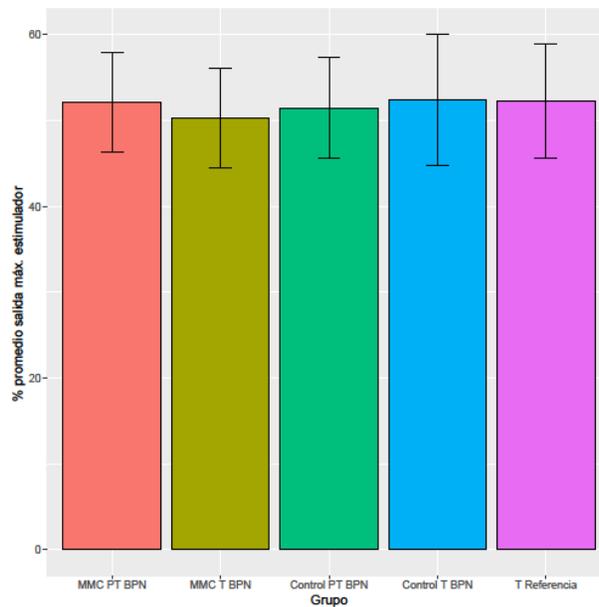


Figura 15. Promedio 9HPT mano no dominante desagregado en pretérmino y a término



El umbral motor en reposo, como se observa en la Figura 16, fue similar entre los cuatro grupos del BPN y el grupo de referencia, la intensidad de salida del estimulador más baja para provocar PEMs $\geq 50 \mu\text{V}$ en la mitad de los ensayos fue de $50,3 \pm 5,77\%$ en el grupo a término con BPN que recibió la intervención del MMC, mientras que la más alta corresponde a $52,44 \pm 7,6\%$ también en el grupo a término con BPN que tuvo los cuidados convencionales.

Figura 16. Promedio umbral motor en reposo desagregado en pretérmino y a término



VARIABLES como la facilitación intracortical presentaron una gran variabilidad, se identifican desviaciones estándar muy amplias en cada uno de los grupos, aunque sin diferencias intergrupales estadísticamente significativas. La presentación del estímulo condicionado aumenta, en promedio, la amplitud o área del potencial evocado motor en la condición prueba en un $41,42 \pm 137,05\%$ en el grupo MMC Pretérmino; $36,28 \pm 93,29\%$ en el grupo MMC a término con BPN; $42,88 \pm 128,88\%$ en los sujetos control Pretérmino; $42,68 \pm 99,19\%$ en los participantes control a término con BPN y $65,43 \pm 134,38\%$ en el grupo de referencia, es decir, los cuatro grupos de BPN tienden a tener una menor facilitación intracortical que los sujetos de referencia (Figura 17). La inhibición intracortical por su parte también se distribuye de manera similar en los grupos, sin diferencias significativas intergrupales, pero en general presentando una menor varianza que la observada en la facilitación intracortical. La presentación del estímulo condicionado disminuye en promedio la amplitud o área del potencial evocado motor en la condición prueba entre un 63 y 64% para tres de los grupos (MMC Pretérmino, Control Pretérmino y Control a término con BPN) mientras que en el grupo MMC a término con BPN el porcentaje promedio de inhibición intracortical es de $-48,15 \pm 56,16\%$, siendo más cercano al del grupo de referencia ($-43,6 \pm 53,4\%$) (Figura 18).

Figura 17. Promedio facilitación intracortical desagregado en pretérmino y a término

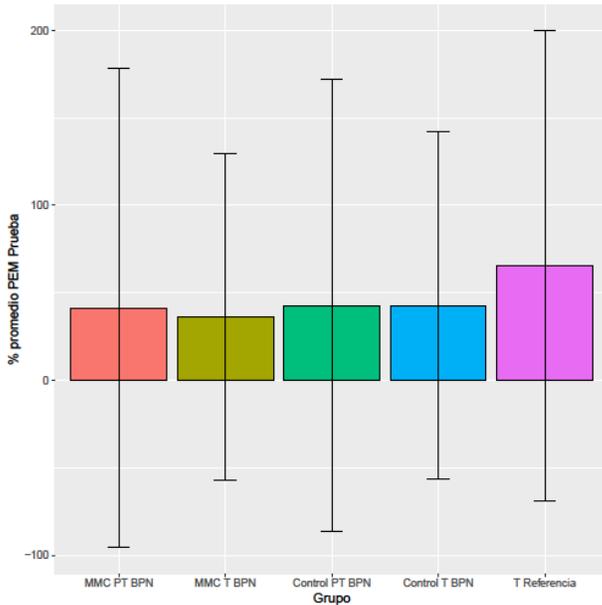
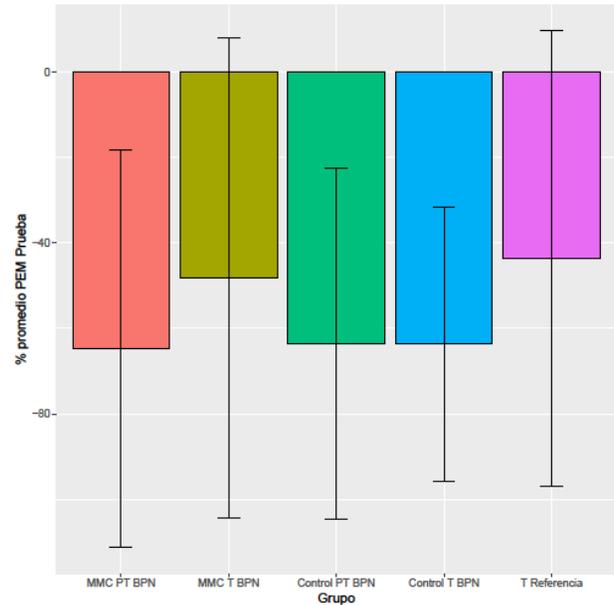


Figura 18. Promedio inhibición intracortical corta desagregado en pretérmino y a término



En cuanto a los parámetros de latencia y duración de la inhibición transcallosal, es decir, el tiempo transcurrido entre la presentación del pulso EMT supraumbral y el inicio de la respuesta de supresión de la actividad electromiografía del musculo preactivado y la duración total de esta supresión o silencio electromiográfico, presentaron poca variabilidad intergrupala. La latencia promedio de inhibición transcallosal ajustada por la estatura en los cuatro grupos del BPN es muy similar y se ubica entre los 22 y 23 ms, siendo acorde al valor observado en el grupo de referencia ($22.93 \pm 5,65\text{ms}$) (Figura 19). La duración promedio de la inhibición transcallosal fue en general mayor en los cuatro grupos de BPN, en particular en el grupo Control a término ($28,22 \pm 11,64 \text{ ms}$) cuando se compara con el grupo de referencia ($22,37 \pm 7,79 \text{ ms}$) (Figura 20).

Figura 19. Promedio latencia inhibición Transcallosal ajustado por estatura y desagregado en pretérmino y a término

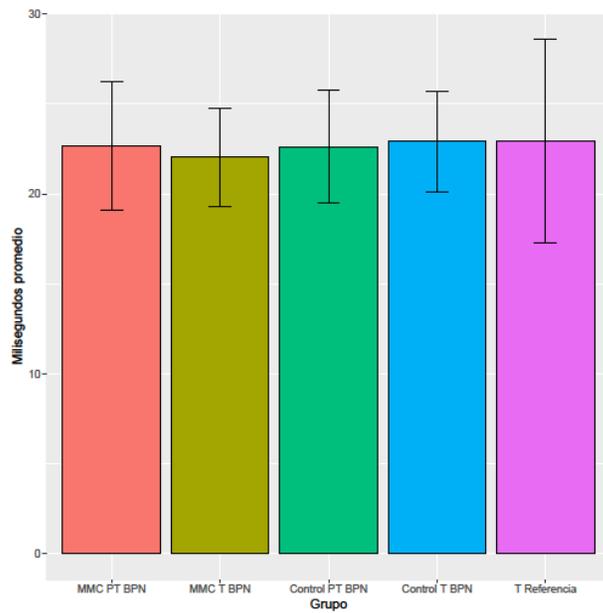
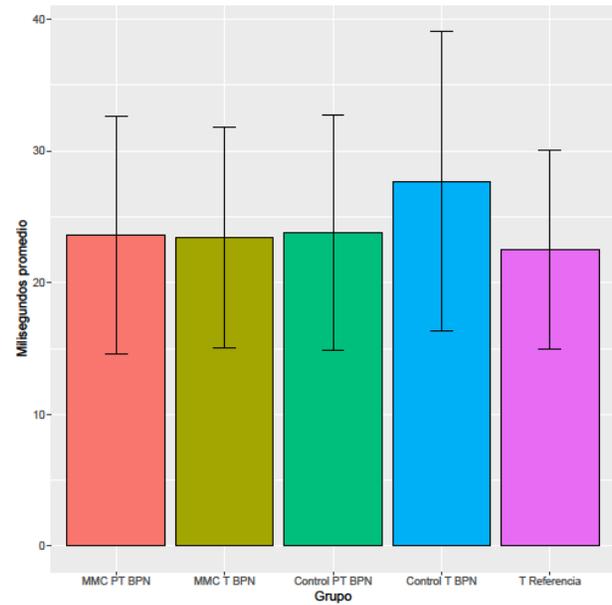
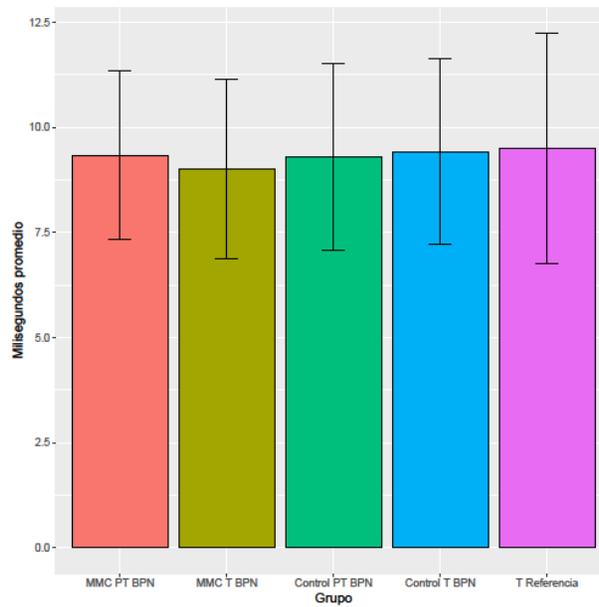


Figura 20. Promedio duración inhibición transcallosal desagregado en pretérmino y a término



Los resultados comparativos intergrupales para la variable dependiente o desenlace, evidencian tiempos estimados de conducción transcallosal muy similares entre ambos grupos pretérmino. El grupo MMC presenta un tiempo de conducción promedio, ajustado por talla, de $9,33 \pm 2$ ms, mientras que el tiempo promedio del grupo control fue de $9,30 \pm 2,21$ ms (Tabla 8). Las diferencias observadas entre los grupos a término con BPN, a pesar de tampoco ser estadísticamente significativas, muestran un poco más de variabilidad que la observada entre los grupos pretérmino, ya que el grupo MMC presenta el menor tiempo de conducción de todos los grupos ($9,01 \pm 2,13$ ms) mientras que el mayor tiempo de conducción entre los sujetos de BPN fue en grupo control a término ($9,42 \pm 2,2$ ms) (Figura 21).

Figura 21. Promedio tiempo de conducción transcallosal ajustado por estatura y desagregado en pretérmino y a término



3.2. Correlación destreza manual y medidas neurofisiológicas

La Figura 22 presenta un diagrama de dispersión de los datos de la correlación entre el tiempo de conducción transcallosal ajustado por talla y el promedio en el 9HPT con la mano dominante. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,1228, es decir, no se encuentra una correlación entre el desempeño en el 9HPT con la mano dominante y el tiempo de conducción transcallosal.

Figura 22. Correlación tiempo de conducción transcallosal y 9HPT MD

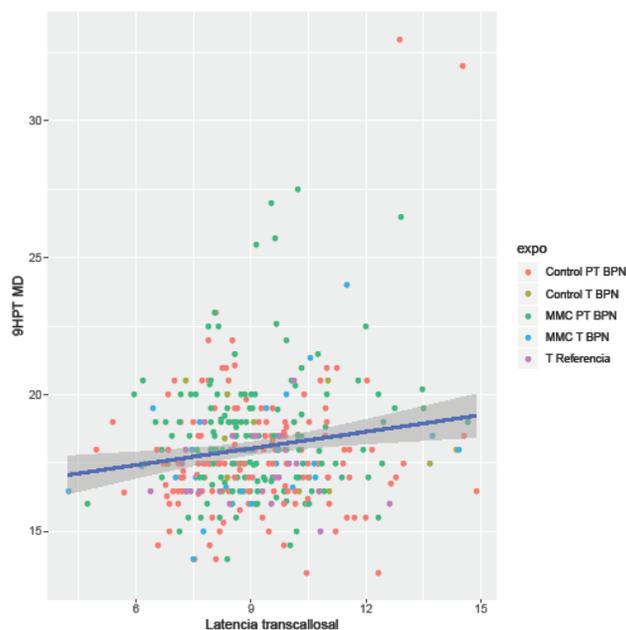
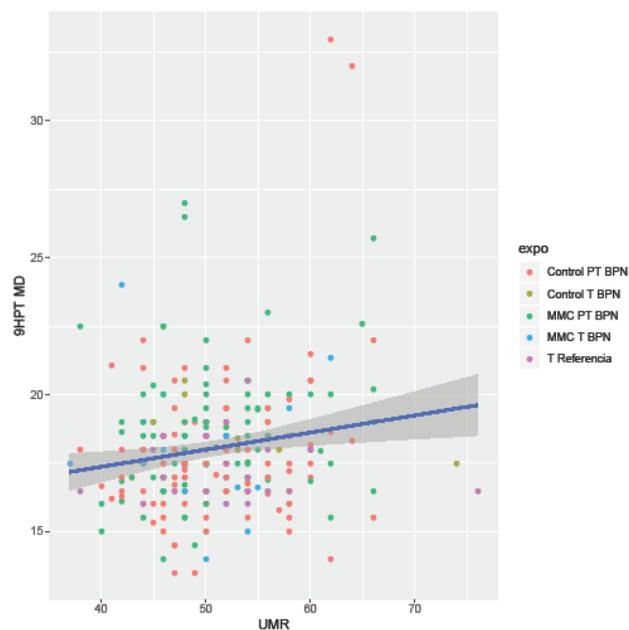


Figura 23. Correlación umbral motor en reposo y 9HPT MD



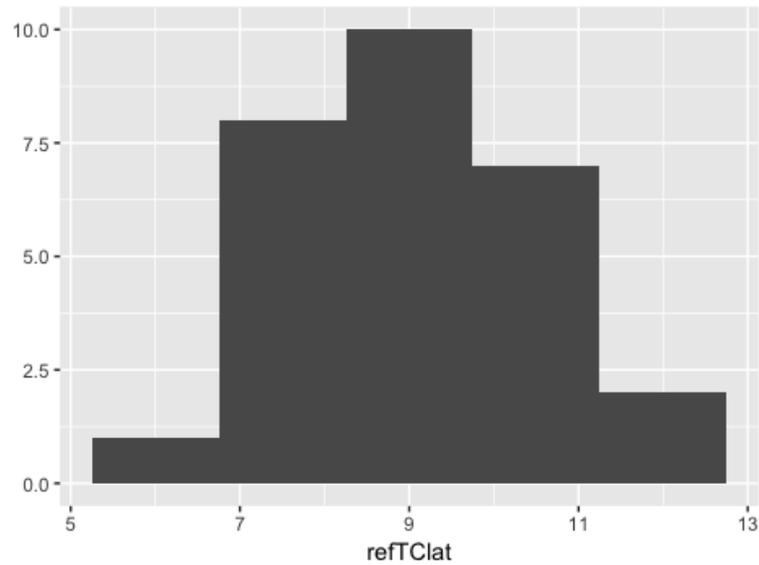
El coeficiente de correlación de Pearson entre el umbral motor en reposo ajustado por lateralidad manual y el promedio del 9HPT con la mano dominante es de 0,1668 (Figura 23), lo que indica que el desempeño en el 9HPT y la intensidad de salida del estimulador más baja para provocar PEMs $\geq 50 \mu\text{V}$ se encuentran muy poco correlacionados.

3.3. Modelo de Regresión Logística

3.3.1. Construcción de la variable de desenlace: alteración del tiempo de conducción transcallosal

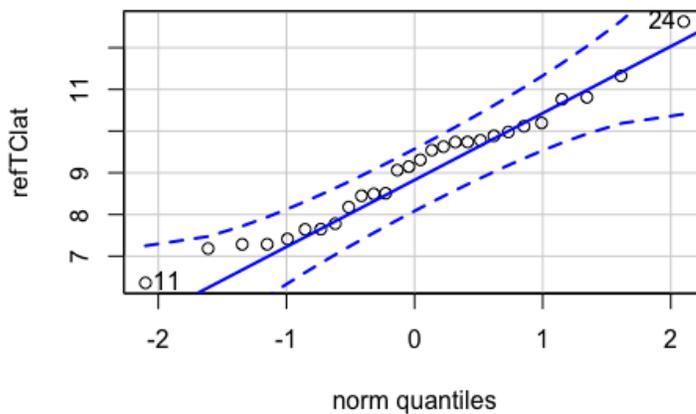
A partir del grupo de referencia de los nacidos a término con peso normal (50 casos) se construyó la variable de desenlace de la EMT (tiempo de conducción transcallosal promedio, ajustado por talla) como una variable dicotómica que se interpretó como la presencia o no de alteración del tiempo de conducción transcallosal. Se identificó un valor extremo (21,62 ms), por lo que se excluyó del grupo, al igual que los valores perdidos (20 observaciones). En las 29 observaciones restantes el promedio del tiempo de conducción transcallosal fue de 9,23 ms con un rango entre 6,3 y 12,62 ms.

Figura 24. Histograma del tiempo de conducción transcallosal promedio ajustado por talla en el grupo de referencia ($n = 29$)



La distribución de esta variable en el grupo de referencia se aprecia cercana a curva la normal (Figura 24), lo cual se comprueba con el gráfico Q-Q de una distribución teórica normal (Figura 25) y la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, con un valor de p de 0,6738, que no permite rechazar la hipótesis nula de que la variable sigue una distribución normal.

Figura 25. Q-Q de la variable tiempo de conducción transcallosal ajustado por talla en el grupo de referencia ($n = 29$)



Con los datos de estos 29 sujetos se identificó un punto de corte del tiempo de conducción transcallosal, por encima del cual se puede considerar que corresponde a un valor alterado (mayor latencia y por tanto alteración del tiempo de conducción transcallosal). Asumiendo una prueba de una cola con un nivel de confianza del 95% (error alfa del 5%). Este valor correspondió a 11,47 ms. De esta manera en los grupos MMC y Control se definió la variable de alteración del tiempo de conducción transcallosal como aquellos que reportaron un tiempo promedio de conducción a través de cuerpo caloso, ajustado por talla superior a este valor. Únicamente 351 sujetos reportaron los valores de EMT para calcular la variable dicotómica de desenlace y con ellos se corrieron los modelos de análisis.

3.3.2. Resultados del modelo logístico

Para la variable de exposición de interés, el grupo de BPN que se seleccionó como referencia para los análisis de asociación con los modelos de regresión logística, es decir, el grupo no expuesto, fue el grupo control pretérmino que entre los dos grupos control (pretérmino y a término con BPN) fue el que tuvo un menor tiempo de conducción transcallosal promedio ajustado por talla (9,3 ms) y también el grupo más grande.

Tabla 9. Resultados modelo logístico del análisis de asociación entre MMC y la presencia de alteración del tiempo de conducción transcallosal.

<i>Variab</i> les	<i>Bivariado</i> (<i>OR crudo</i>)	<i>Valor de p</i>	<i>Multivariado (OR ajustado)</i>
<i>Intercepto</i>			0,16 (IC 95%: 0,08 - 0,3)
<i>Exposición (Ref: Control PT BPN)</i>			
<i>Control T BPN</i>	0,88 (IC 95%: 0,13 - 3,45)	0,8690	1,93 (IC 95%: 0,26 - 9,81)
<i>MMC T BPN</i>	0,74 (IC 95%: 0,17 - 2,35)	0,6410	0,97 (IC 95%: 0,16 - 4,62)
<i>MMC – PT BPN</i>	0,8 (IC 95%: 0,4 - 1,56)	0,5060	0,29 (IC 95%: 0,08 - 0,97)
<i>Índice de fragilidad</i>	1,49 (IC 95%: 1,03 - 2,16)	0,0348	2,13 (IC 95%: 0,96 - 4,87)

<i>Días de posición Canguro</i>	1,01 (IC 95%: 0,98 - 1,03)	0,5580	1,04 (IC 95%: 1 - 1,09)
<i>Días en Unidad de Recién Nacidos</i>	1,02 (IC 95%: 0,99 - 1,04)	0,1240	0,98 (IC 95%: 0,94 - 1,02)
<i>Días en UCI</i>	1,03 (IC 95%: 0,98 - 1,07)	0,2030	1 (IC 95%: 0,93 - 1,06)
<i>Perímetro cefálico a los 20 años</i>	0,94 (IC 95%: 0,7 - 1,27)	0,6880	0,94 (IC 95%: 0,69 - 1,29)
<i>Término de interacción fragilidad y días Canguro</i>	1 (IC 95%: 0,97 - 1,03)	0,8263	1 (IC 95%: 0,97 - 1,03)

OR: Razón de Odds. Estimador de asociación, cuyos valores mayores a uno indican una asociación causal y menores que uno una asociación en el sentido protector.

3.3.2.1. Modelo Bivariado

En los modelos bivariados para evaluar cuales variables, en adición al grupo de exposición, se asociaban por la presencia de alteración del tiempo de conducción transcallosal, se corrieron regresiones logísticas bivariadas (Tabla 9), en los que el índice de fragilidad, días en unidad de recién nacidos y días en UCI fueron las únicas covariables con un valor de p menor a 0,20 cumpliendo el criterio estadístico para ser incluidas en el modelo multivariado. En el caso del índice de fragilidad, la asociación se identificó en el sentido de riesgo (OR 1,49, IC95% 1,03 – 2,16), siendo la alteración del tiempo de conducción transcallosal más frecuente entre los sujetos con mayores índices de fragilidad (independiente del grupo de exposición asignado). Las asociaciones con las otras dos covariables (días en URN y días en UCI) presentan OR crudos con intervalos de confianza que cruzan el valor nulo de 1.

Para los grupos del BPN, respecto al referente de control pretérmino, todos los demás grupos (incluyendo los MMC) reportaron un menor riesgo de alteración del tiempo de conducción transcallosal (OR menores de 1) aunque sin significancia estadística, pues sus intervalos de confianza cruzaban el valor nulo de 1. Otras variables de importancia clínica se incluyeron

en el modelo multivariado a pesar de no cumplir con el criterio estadístico de un valor de p menor a 0,20 (días de posición canguro y perímetro cefálico a los 20 años).

3.3.2.2. *Modelo multivariado*

En el modelo logístico multivariado que incluyó, además de las variables de los modelos bivariados, un término de interacción entre el índice de fragilidad y días de posición canguro, se evidenció como la exposición al MMC en sujetos pretérmino disminuye el riesgo de presentar una alteración del tiempo de conducción transcallosal, estimándose un OR ajustado de 0,29 (IC 95%: 0,08 - 0,97), estadísticamente significativa. Lo que se traduce en una efectividad del MMC en sujetos pretérmino del 71% (Efectividad = 1- OR). En el grupo MMC a término con BPN el efecto no fue estadísticamente significativo aunque se mantiene en el sentido protector (0,97, IC 95%: 0,16 - 4,62). El índice de fragilidad mantuvo el sentido de la asociación causal en el modelo multivariado, siendo este efecto aún mayor que el observado en el modelo bivariado, aunque perdiendo la significancia estadística (OR = 2,13, IC 95%: 0,96 - 4,87).

4. DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto a largo plazo del método madre canguro (MMC), una intervención alternativa temprana para neonatos de bajo peso al nacer (BPN), sobre el desarrollo motor, específicamente la destreza manual fina y el desarrollo neurofisiológico tanto del tracto motor corticoespinal como del cuerpo caloso, mediante estimulación magnética transcraneal (EMT), en comparación al cuidado convencional en una cohorte de pacientes, basada en un ensayo controlado aleatorizado (ECA) de hace 20 años. Encontramos que a los 20 años de edad persisten las alteraciones en la destreza manual fina y la fuerza de prensión en sujetos con antecedente de BPN. Además, evidenciamos que los sujetos pretérmino que recibieron la intervención del MMC tienen un menor riesgo de alteración del tiempo de conducción transcallosal, estimando una efectividad del MMC de 71% en ese grupo.

El 60,69 % de la muestra incluida en nuestro análisis tenía lateralidad oculomanual cruzada (dominancia manual diestra y dominancia ocular izquierda). El promedio de escolaridad fue de 11,35 años. Durante el seguimiento en el primer año de vida se presentó un mayor número de muertes en el grupo control respecto al grupo MMC generando un posible desequilibrio en la mortalidad y otros posibles factores de confusión, por lo que se tuvo en cuenta el índice de fragilidad, que estima el grado total de vulnerabilidad debido a factores presentes, previos a la asignación aleatoria a los grupos de estudio, y según el cual ambos grupos se caracterizaron por un gran continuo de probable fragilidad, por lo tanto se considera que son equivalentes antes de la intervención (93). Este índice también se usó dentro del modelo logístico para determinar en qué punto el impacto del MMC dependía de una fragilidad o robustez previa.

La información del grupo a término con peso normal fue utilizada para obtener valores de referencia de los paradigmas utilizados de la EMT, no disponibles en la literatura para población colombiana. Así mismo, se usó para establecer los puntajes de referencia en la prueba de clavijas con nueve orificios (*Nine hole peg test- 9HPT*) que resultaron ser

consistentes con los valores normativos reportados en la literatura para esta prueba tanto en la primera publicación de Mathiowetz en 1985 y en la consecuente de Oxford del 2003 (88,89), mostrando que este grupo es un buen grupo de referencia. Pese a esto, para el modelo logístico este grupo no fue incluido debido a que el interés de este estudio era la comparación de las intervenciones para el BPN; además su tamaño no era lo suficientemente grande para tener poder estadístico en la comparación.

Las correlaciones entre los datos neurofisiológicos de la EMT con la evaluación funcional de la destreza manual fina para identificar marcadores neurofisiológicos del desarrollo motor no fueron significativas. Nuestros resultados no muestran una relación entre el umbral motor en reposo (UMR) y el resultado del 9HPT, pese a que anteriormente se ha demostrado, en sujetos pretérmino, una reducción en la excitabilidad corticomotora medida bajo este parámetro, específicamente un UM más alto se asocia con un desarrollo funcional más pobre de habilidades motoras, particularmente de la destreza manual (90). Nuestros resultados en parte pueden ser debidos a la variabilidad interindividual del UMR (94). Tampoco hallamos correlaciones entre la destreza manual y el tiempo de conducción transcallosal. Esto puede ser debido a que el 9HPT es una prueba que evalúa destreza manual fina unilateral y no las habilidades finas bimanuales que están más relacionadas con las funciones que se miden mediante la evaluación neurofisiológica del tiempo de conducción transcallosal, ya que la función de comunicación interhemisférica del cuerpo calloso es especialmente importante para el control motor que involucra la coordinación bimanual (48). A pesar de esto, estudios con tensor de difusión han encontrado que una integridad más pobre del cuerpo calloso se asocia tanto con alteraciones en habilidades bimanuales como unimanuales (41), así mismo, se conoce que la coordinación de los movimientos depende tanto de la activación de cada hemisferio independiente como de la comunicación interhemisférica que está mediada por el cuerpo calloso (95), y se ha demostrado que esta inhibición interhemisférica está modulada según las demandas de la tarea. Acciones unilaterales conducen a un mayor impulso inhibitorio del hemisferio activo, mientras que las acciones bilaterales conducen a una inhibición más equilibrada entre los hemisferios que permiten acciones coordinadas de las dos extremidades (96).

Un estudio reciente con EMT neuronavegada encontró una correlación negativa entre una prueba de destreza manual unilateral (prueba de caja y bloque), el UMR y la duración del periodo silente ipsilateral (PSi), pero que resultó no ser significativa cuando se controló por edad. Este resultado se interpretó, por parte de los autores, como una correlación dependiente de la edad entre la destreza manual y las medidas de la EMT (94).

En los análisis iniciales, conservando los grupos clasificados según el ECA original, se compararon los sujetos con BPN (MMC y Control) con los sujetos de referencia (nacidos a término con peso normal), encontrando que los sujetos de BPN, independientemente del cuidado o intervención que recibieron, presentaban una mayor frecuencia de problemas de salud como trastornos endocrinos, hipotiroidismo y epilepsia que, aunque no es estadísticamente significativa, sí es de relevancia clínica según lo reportado en la literatura (4,5,28). Así mismo, presentaban una mayor frecuencia de trastorno de atención y del aprendizaje, siendo esta última de significancia estadística. También encontramos que un menor porcentaje de sujetos con BPN obtuvieron un examen neurológico normal, frente a los participantes del grupo de referencia. Como era de esperarse, los participantes que nacieron con BPN tienen valores promedio de edad gestacional, talla, Apgar, y perímetro cefálico al nacer, menores que sus pares de referencia. De igual forma, tienen porcentajes de nacimientos pretérmino, embarazos múltiples, restricción del crecimiento intrauterino y necesidad de cuidados intensivos neonatales mayores que los sujetos de referencia.

Los resultados de la destreza manual que evalúa coordinación visual-motora compleja mediante el 9HPT, en nuestro estudio, fueron promediados por cada lado para observar las asimetrías en el uso de las manos, a diferencia de otros estudios que promedian los valores de los dos lados impidiendo que esta variabilidad pueda reconocerse. La lateralidad manual proviene de la preferencia en el uso de una mano sobre la otra, es decir, de una asimetría en el uso de las manos, que se asume refleja una asimetría en la organización sensoriomotora si se tiene en cuenta el rol de la corteza motora primaria y sus proyecciones corticoespinales en el control motor de la destreza manual (97). Todos los sujetos de nuestra muestra presentaron menores tiempos en la tarea con la mano dominante, es decir, hallamos una asimetría en la destreza manual o una mayor coordinación motora fina asociada a la dominancia manual.

También encontramos que todos los sujetos que nacieron con BPN tardan más tiempo para ejecutar la tarea con la mano dominante que los sujetos de referencia, es decir, que las dificultades reportadas en la destreza manual como consecuencia del BPN (20,21,24,35,90) persisten en la edad adulta, sin embargo, esta diferencia solo fue significativa cuando se comparaban los sujetos de referencia contra los sujetos de BPN que habían recibido la intervención MMC. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado en un estudio longitudinal de casos y controles de jóvenes adultos de 23 años de edad que nacieron pretérmino y con MBPN, que evaluó, entre otras habilidades motoras, la destreza manipulativa mediante la prueba *Grooved pegboard* (GP) encontrando que los adultos jóvenes con MBPN tienen unas habilidades motoras, en general, más pobres que los controles emparejados (10).

La fuerza de prensión de la pinza fue una variable que también mostró diferencias a largo plazo en los sujetos nacidos con BPN, independientemente del grupo de cuidado recibido. Encontramos que es menor la fuerza de la pinza ejercida por los sujetos con antecedente de BPN que la que ejercen sus pares de referencia. Esta diferencia puede interpretarse como un cambio o modificación en la organización y distribución de las unidades neuromotoras, como el coeficiente de inervación de las mismas. Las demás variables neurofisiológicas motoras de interés extraídas de la EMT no presentan diferencias significativas en los análisis bivariados, entre los sujetos de BPN y de referencia.

Las comparaciones intergrupales iniciales del BPN, es decir, MMC versus Control, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables consideradas, excepto la dominancia ocular y la variable de exposición (posición canguro). Esto sumado a la heterogeneidad que representan los sujetos con BPN, entre los cuales se incluyen tanto los neonatos pretérmino y los neonatos a término, llevó a la necesidad de realizar comparaciones intergrupales dentro del BPN, desagregando en pretérmino y a término.

Al reclasificar nuestra muestra de BPN en pretérmino y a término confirmamos la heterogeneidad al interior de los sujetos considerados con BPN. Nuestros sujetos fueron en

su gran mayoría pretérmino (78,61%) y con condiciones, descritas en la literatura, como asociadas a mayor riesgo de alteraciones neurológicas como menor peso, talla, Apgar y perímetro cefálico al nacer (29) respecto a sus pares de bajo peso, pero que nacieron a término, independientemente del grupo al que fueron aleatoriamente asignados. Así mismo, encontramos que exclusivamente los sujetos cuya causa del BPN fue el nacimiento pretérmino tuvieron necesidad de cuidados en UCIN y presentaron infección nosocomial. Por otro lado, aunque la totalidad de los sujetos con BPN que nacieron a término tuvieron restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), esta condición también se presentó en los sujetos pretérmino con una frecuencia de 39,73%, es decir, que cerca de dos de cada cinco sujetos pretérmino presentaban, además de la prematuridad, RCIU. Es particularmente en este subgrupo en el que se ha documentado el mayor riesgo de peores resultados en el neurodesarrollo (98).

En algunos estudios sobre el BPN, los sujetos a término pero pequeños para la edad gestacional (PEG), se separan de aquellos con BPN como consecuencia de un parto pretérmino, pero otros estudios analizan en conjunto los sujetos PEG, con o sin RCIU verificada, y los sujetos pretérmino que nacen con un peso correspondiente para la edad gestacional (99,100), por lo que todavía es difícil separar el efecto de nacer a término con BPN y nacer pretérmino. A pesar de esto, se han reportado diferencias (98) y nuestros hallazgos los respaldan.

Encontramos diferencias importantes en la duración de la posición canguro entre los sujetos que recibieron la exposición al MMC. Los sujetos con BPN a término estuvieron menos tiempo en contacto piel a piel (cerca de la mitad de días) que los sujetos pretérmino asignados al mismo tipo de intervención. Esto debido a que los sujetos que nacen a término con BPN toleran menos tiempo la posición, en contraste, los neonatos pretérmino independiente de presentar o no RCIU toleran la posición canguro por más tiempo, usualmente hasta alcanzar las 37 o 38 semanas de edad corregida, es decir, la duración en la posición canguro correlaciona inversamente con la edad gestacional.

En los análisis desagregados según la edad gestacional evidenciamos que los sujetos pretérmino que recibieron la intervención MMC tardan más tiempo para desarrollar la tarea del 9HPT que sus pares pretérmino que recibieron el cuidado convencional y que ese tiempo es mayor al promedio de nuestro grupo de referencia y reportado en los valores normativos (88,89) lo que hipotetizamos podría ser una consecuencia de la baja flexibilidad en la posición vertical que se adopta en el MMC para la demanda de movimiento del neonato.

Frente a la evaluación neurofisiológica motora, como es habitual en los estudios de EMT la variabilidad interindividual fue grande en todas las medidas (94) y la facilitación intracortical fue la medida que presentó mayores varianzas en nuestro estudio. En los análisis bivariados al interior del BPN, teniendo en cuenta la intervención y desagregando en pretérmino y a término, ninguna de las variables de la EMT presentó diferencias con significancia estadística, al igual que en los primeros análisis según la clasificación original del ECA.

El umbral motor (UM) que refleja el estado de desarrollo de la mielinización de los tractos corticoespinales, así como las características de la membrana y la eficacia sináptica de las motoneuronas corticales y espinales (80), al ser más bajo podría reflejar una salida u *output* cortical bien organizada. Se ha informado que el umbral motor en reposo (UMR) disminuye en función de la edad, es decir es más alto en niños y alcanza una meseta en la adolescencia (80). Así mismo, se sabe que el UMR se ve afectado significativamente por variables como la edad gestacional y el peso al nacer.

En sujetos con nacimiento pretérmino se han reportado UMR más altos que pueden reflejar, al menos en parte, reducciones persistentes en integridad y conectividad funcional de la sustancia blanca en proyecciones cortico-corticales o cortico-talámicas, involucrando la corteza motora primaria. (90). Flamand y colaboradores en el 2012 encontraron que niños de 8 años de edad con antecedente de nacimiento pretérmino presentaron una menor excitabilidad corticomotora respecto a los nacidos a término y que dicha excitabilidad se relacionaba con la edad gestacional y las habilidades motoras, es decir, observaron que a mayor edad gestacional, menor UM en la EMT y puntuaciones más altas en las pruebas clínicas de rendimiento motor (16). Lo que también es consistente con lo encontrado por

Pitcher, el mismo año, en un estudio más amplio de una cohorte de niños nacidos muy pretérmino, quien también encontró que la edad gestacional y el peso al nacer influyen significativamente en el UMR (90). Pese a estos hallazgos, nosotros no observamos estas diferencias en el UMR a los 20 años de edad entre los sujetos de BPN y de referencia, ni al interior del BPN cuando comparamos entre pretérmino y a término.

La latencia corticoespinal, es decir, el tiempo transcurrido desde el estímulo de EMT hasta el inicio del PEM del músculo objetivo en reposo, nos permitió obtener información de la eficacia o la mielinización de las conexiones corticoespinales. El comportamiento de esta variable fue diferencial entre los sujetos con BPN y sus referentes nacidos a término con peso normal. Ambos grupos de BPN, independiente del tipo de intervención que recibieron, mostraron latencias más cortas que las observadas en los sujetos de referencia, no obstante, esta diferencia resultó no ser estadísticamente significativa cuando se ajustó por la estatura.

Algunos de los estudios con EMT no evalúan el efecto de la estatura en la latencia del PEM, es decir, no lo ajustan por talla, pero nuestros resultados revelan que tras el ajuste, con la normalización de las velocidades, el valor de la latencia disminuyó y la variabilidad que había resultado estadísticamente significativa en las comparaciones intergrupales pierden significancia. Frente a estos hallazgos consideramos que la medida ajustada por la estura es la aproximación más cercana a la realidad de los tiempos y las velocidades del proceso medular subyacente al patrón de respuesta evocada.

De igual manera nuestros resultados de la latencia corticoespinal obtenidos al desagregar el BPN en pretérmino y a término, se distribuyen de manera similar, es decir, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos BPN pretérmino o a término ni por el tipo de intervención o cuidados neonatales. Diferencias que si fueron observadas en estudio exploratorio de Schneider y colaboradores, que precede este trabajo, entre los sujetos pretérmino y que consistieron en menores latencias corticoespinales entre los sujetos que recibieron el MMC correlacionada con el tiempo en la posición canguro, comparados con los sujetos pretérmino que tuvieron un cuidado neonatal convencional y que fue interpretada por los investigadores como una sincronización más rápida de las células M1 (23).

Teniendo en cuenta lo anterior, el MMC ha demostrado mejorar la sincronización de las neuronas de la corteza motora en la adolescencia, a la edad de 15 años, pero nuestros resultados muestran que en la edad adulta temprana, a los 20 años, los sujetos sobrevivientes del grupo control, que no estuvieron expuestos al MMC al final también presentan una madurez normal del sistema corticoespinal. Por sus resultados a los 15 años, podemos inferir que su desarrollo estuvo ralentizado, es decir, les tomó más tiempo normalizar su desarrollo. Este retraso en la maduración del sistema motor debe haber dejado consecuencias funcionales en las destrezas motoras finas para habilidades cotidianas que se pretendió medir mediante el 9HPT.

Las mediciones del periodo silente ipsilateral (PSi) son simples de realizar, pero la gran variación interindividual ha dificultado su uso clínico (94). Entre los tres parámetros de la inhibición transcallosal elegimos el tiempo de conducción transcallosal como la variable de desenlace del modelo que es una medida de eficacia o velocidad de transmisión interhemisférica y reflejaría la adecuada mielinización o número de fibras transcallosas. La elección de esta variable se hizo basada en la evidencia encontrada en la literatura a cerca de una reducción significativa del volumen de los tractos de fibras interhemisféricas que pasan a través del cuerpo calloso en los sujetos pretérmino, lo que indicaría que la comunicación interhemisférica puede verse alterada (46). Además del adelgazamiento del cuerpo calloso, la microestructura y la conectividad interhemisférica se ven interrumpidos en el parto pretérmino (46). Todos estos son cambios en el desarrollo del cuerpo calloso que han sido implicados en retrasos del funcionamiento motor (51).

En el estudio exploratorio del MMC y la atención convencional mediante EMT en población con antecedente de nacimiento pretérmino a los 15 años de edad (23), también se evaluó la inhibición interhemisférica en adolescentes nacidos muy pretérmino, encontrando alteración de tres parámetros principales: menor frecuencia (más baja incidencia), mayor latencia (tiempo de transferencia interhemisférico más prolongado) y menor duración (inhibición transcallosal menos eficiente), en comparación son sus pares nacidos a término. Otro estudio reciente que evaluó la actividad de las vías inhibitorias transcallosales mediante el paradigma

de EMT del PSi en adultos jóvenes entre 17 y 25 años, nacidos muy pretérmino (101), encontró una menor ocurrencia, mayor latencia y menor duración respecto al grupo de nacidos a término. Es decir, sus resultados sugieren que las consecuencias a largo plazo del nacimiento muy pretérmino en funciones motoras corticales y transcallosales todavía persisten en la adultez temprana lo que ya había sido documentado en adolescentes (23).

Si bien los análisis univariados intergrupales del BPN desagregados en pretérmino y a término no mostraron diferencias estadísticamente significativas y el tiempo de conducción transcallosal se comportó de manera similar entre los cuatro grupos, esta no es la manera más fiable de evaluar el impacto del MMC en la alteración del tiempo de conducción transcallosal, ya que existen otras variables importantes que también están en juego y es necesario el ajuste de un modelo multivariado. En el modelo de regresión logística seleccionamos como referencia, para los análisis de asociación, el grupo control pretérmino considerado, de los grupos no expuestos, el más grande y con menor tiempo promedio de conducción transcallosal ajustado por talla. Luego de estimar las asociaciones entre los grupos y covariables y la variable desenlace en los modelos bivariados, el modelo multivariado permitió evaluar la asociación entre el MMC y la variable de desenlace, al ajustar por posibles confusores como índice de fragilidad, días de posición canguro, días en unidad de recién nacidos, días en UCI y perímetro cefálico. Los días totales en la URN se incluyeron dentro del modelo multivariado como covariable, porque dan cuenta del tiempo de separación de la madre. Los días en UCI proveen información sobre el estrés y dolor. La duración de la posición canguro fue incluida por las diferencias en el tiempo total en contacto piel a piel entre los dos grupos expuestos a la intervención, debido a que algunos de los sujetos asignados aleatoriamente al grupo del MMC tuvieron reingreso hospitalario impidiendo el contacto piel a piel.

Los resultados a los 20 años evidencian que existe una asociación en el sentido protector del MMC en pretérmino, es decir, que estos sujetos tienen un menor riesgo de alteración del tiempo de conducción transcallosal, comparados con los sujetos pretérmino que fueron asignados al grupo control y no recibieron la exposición. Con base en el OR ajustado, la efectividad de la intervención del MMC para disminuir el riesgo de alteración del tiempo de

conducción transcallosal es del 71% (IC 95% 3-92%). Por otro lado, el efecto de la intervención del MMC en los sujetos que nacieron a término con BPN no fue estadísticamente significativo aunque se mantiene en el sentido protector.

Nuestros resultados sugieren que la intervención neonatal temprana del MMC en el ambiente extrauterino, en los sujetos que nacieron pretérmino, implementada durante un periodo crítico de desarrollo intrauterino, que es precisamente en el que se llevan a cabo procesos de crecimiento cortical, mielinización y establecimiento de conexiones sinápticas, pudo haber influido positivamente en la maduración de la conectividad funcional cerebral a lo largo del tiempo, reduciendo la hipomielinización y la pérdida de fibras que interconectan los hemisferios, daños que se han documentado como consecuencias del nacimiento pretérmino (37,38,49,50). Es posible que el mecanismo subyacente mediante el cual el MMC reduce el riesgo de una alteración en la inhibición transcallosal a largo plazo en los sujetos pretérmino esté relacionado a la estimulación cerebral temprana que, se ha hipotetizado, podría desencadenar la poda sináptica recíproca de hemisferios con la sinaptogénesis local y el inicio de la mielinización, promoviendo así la conectividad callosa y el mantenimiento selectivo de sinapsis más funcionales o eficientes (23).

Otra hipótesis del mecanismo subyacente a través del cual el MMC reduce el riesgo de una alteración en la inhibición transcallosal a largo plazo en los sujetos pretérmino puede estar asociada a los efectos positivos sobre la maduración de los oligodendrocitos, si se tiene en cuenta que las alteraciones de la sustancia blanca son características del deterioro motor observado en sujetos pretérmino y se relacionan con una alteración en la maduración de pre-oligodendrocitos a oligodendrocitos que a su vez afecta la mielinización axonal (36–38).

Así mismo, estos resultados podrían ser el efecto temprano del MMC en la mitigación y reducción de las consecuencias fisiológicas del alto nivel de estrés y el dolor ocasionado en el periodo neonatal temprano de los sujetos pretérmino. Dicho estrés conduce al desvío de recursos del crecimiento para la satisfacción de demandas inmediatas del cuerpo, dando como resultado un pobre crecimiento somático, la sobrestimulación de las neuronas, muerte celular neuronal y, en última instancia, un crecimiento cerebral deficiente (7). El MMC mediante la

liberación de oxitocina, hormona neuroendocrina, también conocida como la hormona del amor, que se encuentra involucrada en los efectos del contacto piel a piel (102), logra la mejora de la regulación térmica, permite la lactancia y genera un vínculo y forma de relacionarse diferente y además bloquea la activación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal y sus efectos perjudiciales sobre el crecimiento (31). La oxitocina, además de mejorar la succión en el neonato, promueve la producción de leche materna por sus efectos en el tejido mamario y se ha documentado que las madres que reciben la intervención del MMC amamantan a sus hijos durante más tiempo y más exclusivamente que aquellas que reciben los cuidados convencionales (103). Estos recién nacidos tienen también mejor ganancia de peso diario promedio y mejor perímetro cefálico (104). En conjunto, los efectos tempranos del MMC en el sistema de respuesta al estrés y la mejora de la lactancia materna probablemente contribuyen a los efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico.

Es posible que el efecto protector del MMC sobre la alteración en el TCT no alcanzara la significancia estadística en el grupo a término con BPN debido a diferencias en el desarrollo y maduración neurológica con los sujetos pretérmino.

El índice de fragilidad tuvo una asociación causal en el modelo multivariado, siendo este efecto aún mayor que el evidenciado en el modelo bivariado, pero perdiendo la significancia estadística, lo que implica que aquellos sujetos con peores índices o mayor fragilidad presentaban mayor riesgo de alteración del tiempo de conducción transcallosal central. Se podría pensar que el mayor índice fragilidad entre los sujetos pretérmino, independiente de la intervención, pueda ser responsable de este resultado, si se considera que aunque el grado total de vulnerabilidad debido a factores presentes previos a la asignación aleatoria a los grupos de estudio fue similar. Al realizar las comparaciones intergrupales del BPN se identifica que los sujetos pretérmino presentaron valores positivos, mientras que los sujetos que nacieron a término obtuvieron valores negativos lo que se interpreta como menor fragilidad, sin embargo, el índice de fragilidad fue incluido como covariable dentro del modelo multivariado, por lo que su efecto fue controlado en la asociación evaluada.

Otra variable controlada en el modelo, que podía ser responsable de las diferencias en el efecto protector del MMC entre sujetos con BPN pretérmino y a término, es el tipo de RCIU presentado por los sujetos de la muestra, ya que la RCIU se divide en simétrico o asimétrico, basado en características antropométricas y con diferencias importantes en cuanto a la etiología y pronóstico (105).

Es importante considerar que las alteraciones en la sustancia blanca y las fibras mielinizadas que interconectan los hemisferios y que sustentarían la alteración del tiempo de conducción transcallosal se han documentado en sujetos que nacieron pretérmino (50), pero no en sujetos a término con BPN. Los mecanismos biológicos subyacentes para los déficits del neurodesarrollo en los sujetos nacidos a término con BPN aún no son claros (99). Además, el tamaño PEG puede deberse a una anomalía inherente del feto, como alteraciones cromosómicas o congénitas, o puede ser el resultado de una enfermedad materna e insuficiencia placentaria (106). Un estudio que comparó sujetos pretérmino, a término PEG y a término apropiados para la edad gestacional, entre los ocho y nueve años de edad concluyó que los individuos que nacen pretérmino y aquellos a término PEG difieren en su desarrollo motor y cognitivo. En ese estudio, las puntuaciones pobres en la prueba motora se asociaron con una menor edad gestacional, lo que puede ser debido a una alteración en el desarrollo o lesión cerebral relacionada con el parto pretérmino y la enfermedad perinatal (106).

Una consideración adicional sobre el MMC, es la variación que ha tenido esta intervención neonatal temprana desde su creación. En el momento de la realización del ECA se implementaba en condiciones ambulatorias, mientras que ahora se realiza desde el ambiente intrahospitalario, es decir, en la actualidad la intervención es aún más temprana y su impacto, posiblemente puede ser mayor. Anteriormente el MMC se implementaba postagresión, considerándose una intervención terapéutica y en la actualidad se concibe como una intervención más de tipo preventivo.

Como fortalezas de este estudio se resalta principalmente tipo de diseño, el tamaño de la muestra y el uso de la EMT para identificar los desenlaces en fase subclínica. Esta es una

cohorte del 60% de la población de un ECA realizado hace 20 años, donde la asignación de la intervención se dio al azar. Aunque ya se había un antecedente en Colombia del estudio de la función motriz en sujetos pretérmino usando técnicas de evaluación neurofisiológica como la EMT (23), es la primera vez que se realiza un trabajo incluyendo otras causas del BPN, además del nacimiento pretérmino en muestras más grandes, simultáneamente con la evaluación clínica de la destreza manual. Otra fortaleza es que este estudio encontró marcadores subclínicos, por medio de la EMT, de lesiones neurofisiológicas que pueden estar asociadas a desenlaces motores y cognitivos.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primera, no se realizaron estratificaciones o clasificaciones de las alteraciones de la SB por lo que se sugiere para próximos estudios usar este tipo de estratificaciones, además de datos neuroimagenológicos. Segunda, no realizó análisis de asimetrías en las funciones motoras como las descritas en el UMR y el PSi (94). Un estudio reciente encontró asimetría entre el UM de ambos hemisferios en individuos nacidos muy pretérmino, los autores observaron que el UM fue mayor (excitabilidad M1 menor) en el hemisferio no dominante que en el hemisferio dominante (101), así mismo, otros trabajos han identificado una asimetría en la fuerza de la inhibición interhemisférica de la corteza motora primaria del hemisferio dominante sobre la no dominante en sujetos diestros (107). Tercera, la técnica de EMT no tuvo en cuenta las distancias entre el cráneo y la corteza (*Scalp-to-cortex distance*), distancia que incrementa con la edad, principalmente atribuible a aumentos en el líquido cefalorraquídeo. Calcularla en futuros estudios permitiría dar una imagen más realista de la excitabilidad de la corteza y el tracto corticoespinal (108). Así mismo la distancia entre la corteza y el cráneo en el punto de estimulación es uno de los factores que determinan la amplitud del MEP y en caso de existir atrofia cortical es necesario considerar o ajustar por esta variable porque el campo magnético que se genera con la EMT decrece con el cuadrado de la distancia.

De algunas de estas limitaciones se derivan recomendaciones para futuros estudios, como hacer uso de neuroimagen cuantitativa que permita ver la relación entre las latencias corticoespinales medidas con EMT y las tractografías del tracto corticoespinal, así como evaluar la correlación entre el TCT valorado con EMT y la tractografía del cuerpo caloso y

análisis de volúmenes o grosor cortical en relación con medidas neurofisiológicas como el umbral motor, la inhibición y facilitación intracortical.

5. CONCLUSIONES

Los sujetos agrupados bajo el termino BPN presentan características heterogéneas entre ellos. A diferencia de aquellos que nacen a término, los pretérmino suelen tener menor peso y talla al nacer, así como un mayor índice de fragilidad, variables que se asocian a peores desenlaces cognitivos, sensoriales y motores.

Las alteraciones en la destreza manual fina asociadas al bajo peso al nacer persisten en la edad adulta, los sujetos que nacieron con esta condición tardan más tiempo en la manipulación hábil y controlada de objetos de tamaño pequeño que requiere movimientos voluntarios finos que sus pares nacidos a término con peso normal y características sociodemográficas similares.

Los sujetos con BPN presentan una menor fuerza de prensión en la pinza digital respecto a los sujetos nacidos a término con peso normal y características sociodemográficas similares.

Nuestros resultados dan cuenta de posibles efectos a largo plazo del MMC en la función motriz, los hallazgos demuestran que el método tiene una efectividad del 71% (IC 95% 3-92%) entre los sujetos nacidos pretérmino para disminuir el riesgo de alteración del tiempo de conducción transcallosal central. Es decir, la intervención complementaria del MMC tiene un impacto positivo en este desenlace motor a largo plazo, medido por EMT.

Por medio de este trabajo se identifica al parámetro de tiempo de conducción transcallosal evaluado con EMT como un marcador subclínico de lesiones o alteraciones neurofisiológicas que pueden estar asociadas a desenlaces motores en adultos jóvenes que nacieron pretérmino.

6. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Geneva WHO [Internet]. 2011;16–45. Available from:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidelines+on+Optimal+feeding+of+low+birth-weight+infants+in+low-and+middle-income+countries#0>
2. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) [Internet]. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. 2019. Available from:
<http://www.sispro.gov.co/>
3. UNICEF, WHO, The World Bank, Division UP. UNICEF: Levels & trends in child mortality: report 2014. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Child Fund 2014. 2014;16–9.
4. WHO. Preterm birth [Internet]. Fact sheet No. 363. 2015. p. 4. Available from:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
5. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):1–148.
6. Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, Wafaie W. Kangaroo Mother Care and Neonatal Outcomes : A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(1):1–16.
7. Huether S, McCance K. *Pathophysiology, The biologic basis for disease in adult and children 7e.* Elsevier. 2014.
8. Mooney-Leber SM, Brummelte S. Neonatal pain and reduced maternal care: Early-life stressors interacting to impact brain and behavioral development. *Neuroscience.* 2017;342:21–36.
9. Vittner D, Casavant S, McGrath JM. A meta-ethnography: Skin-to-skin holding from the Caregiver’s perspective. *Adv Neonatal Care.* 2015;15(3):191–200.
10. Weber A, Harrison TM, Sinnott L, Shoben A, Steward D. Associations between Nurse-Guided Variables and Plasma Oxytocin Trajectories in Premature Infants

- during Initial Hospitalization. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(1):E12–23.
11. Fietzek UM, Heinen F, Berweck S, Maute S, Hufschmidt A, Schulte-Mönting J, et al. Development of the corticospinal system and hand motor function: Central conduction times and motor performance tests. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(4):220–7.
 12. Back SA. Brain injury in the preterm infant: New horizons for pathogenesis and prevention. *Pediatr Neurol*. 2015;53(3):185–92.
 13. Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(4):241–8.
 14. Anderson NG, Laurent I, Woodward LJ, Inder TE. Detection of impaired growth of the corpus callosum in premature infants. *Pediatrics*. 2006;118(3):951–60.
 15. Ment LR, Kesler S, Vohr B, Katz KH, Baumgartner H, Schneider KC, et al. Longitudinal brain volume changes in preterm and term control subjects during late childhood and adolescence. *Pediatrics*. 2009;123(2):503–11.
 16. Flamand VH, Nadeau L, Schneider C. Brain motor excitability and visuomotor coordination in 8-year-old children born very preterm. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(6):1191–9.
 17. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: Normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *Am J Roentgenol*. 1993;161(5):1041–3.
 18. Wiesendanger M, Serrien DJ. The quest to understand bimanual coordination. *Prog Brain Res*. 2004;143:491–505.
 19. Lemon RN. Descending Pathways in Motor Control. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2008;31(1):195–218. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558853>
 20. Tessier R, Nadeau L, Boivin M, Tremblay RE. The Social Behaviour of 11- to 12-year-old Children Born as Low Birthweight and/or Premature Infants. *Int J Behav Dev* [Internet]. 1997;21(4):795–811. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1997-38912-009>
 21. Husby IM, Skranes J, Olsen A, Brubakk A-M, Evensen KAI. Motor skills at 23 years of age in young adults born preterm with very low birth weight. *Early Hum*

Dev [Internet]. 2013;89(9):747–54. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810435>

22. Prieto J, García A, Pérez C. Valoración de los fenómenos de facilitación e inhibición cortical en humanos mediante estimulación magnética transcraneal. Universidad Complutense de Madrid; 2015.
23. Schneider C, Charpak N, Ruiz-Peláez JG, Tessier R. Cerebral motor function in very premature-at-birth adolescents: A brain stimulation exploration of kangaroo mother care effects. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2012;101(10):1045–53.
24. Pitcher JB, Schneider LA, Drysdale JL, Ridding MC, Owens JA. Motor System Development of the Preterm and Low Birthweight Infant. *Clin Perinatol*. 2011;38(4):605–25.
25. Zuluaga J. Fundamentos genéticos del desarrollo. In: *Neurodesarrollo y Estimulación*. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 33–41.
26. Purves D. *Principles of cognitive neuroscience*. Third Edit. Sunderland. Massachusetts, U.S.A; 2004.
27. Zuluaga J. Embriología funcional del sistema nervioso. In: *Neurodesarrollo y Estimulación*. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 42–60.
28. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al. Every newborn: Progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189–205.
29. Ministerio de Salud – Dirección General de Promoción y Prevención. *Guía de atención del bajo peso al nacer*.
30. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry*. 2015;20(1):32–47.
31. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001;81(2):629–83.
32. Placencia FX, McCullough LB. Biopsychosocial risks of parental care for high-risk neonates: Implications for evidence-based parental counseling. *J Perinatol*. 2012;32(5):381–6.
33. Bhutta AT, Cleves M a, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(October 2015):728–37.

34. Losch H, Dammann O. Impact of Motor Skills on Cognitive Test Results in Very-Low-Birthweight Children. *J Child Neurol* [Internet]. 2004;19(5):318–22. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc4&NEWS=N&AN=2004-15374-002>
35. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2009;302(20):2235–42. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184952>
36. Cerisola A, Baltar F, Ferrán C, Turcatti E. Mecanismos de lesión cerebral en niños prematuros. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(III):10–4.
37. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Vol. 8, *The Lancet Neurology*. 2009. p. 110–24.
38. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. Reprint of “The developing oligodendrocyte: Key cellular target in brain injury in the premature infant.” Vol. 29, *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011. p. 565–82.
39. Eikenes L, Lohaugen GC, Brubakk AM, Skranes J, Haberg AK. Young adults born preterm with very low birth weight demonstrate widespread white matter alterations on brain DTI. *Neuroimage*. 2011;54(3):1774–85.
40. van der Knaap LJ. The Corpus Callosum and Brain Hemisphere Communication How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? [Internet]. Utrecht University; 2010. Available from:
https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/188850/Master_Thesis_Final_LJvanderKnaap.pdf?sequence=1&isAllowed=y
41. Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: A postmortem morphological study. *Brain*. 1989;112(3):799–835.
42. Keshavan MS, Diwadkar VA, DeBellis M, Dick E, Kotwal R, Rosenberg DR, et al. Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood. *Life Sci*. 2002;70(16):1909–22.
43. Richards LJ, Plachez C, Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet*. 2004;66(4):276–

- 89.
44. van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. *J Neuroradiol.* 2006;33(2):132.
 45. Hüppi PS, Maier SE, Peled S, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz FA, et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res.* 1998;44(4):584–90.
 46. Thompson DK, Inder TE, Faggian N, Johnston L, Warfield SK, Anderson PJ, et al. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing MRI. *Neuroimage.* 2011;55(2):479–90.
 47. Cancelliere A, Mangano FT, Air EL, Jones B V., Altaye M, Rajagopal A, et al. DTI values in key white matter tracts from infancy through adolescence. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(7):1443–9.
 48. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev.* 2005;15(2):59–71.
 49. Xydis V, Astrakas L, Drougia A, Gassias D, Andronikou S, Argyropoulou M. Myelination process in preterm subjects with periventricular leucomalacia assessed by magnetization transfer ratio. *Pediatr Radiol.* 2006;36(9):934–9.
 50. Paul LK. Developmental malformation of the corpus callosum: A review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *J Neurodev Disord.* 2011;3(1):3–27.
 51. Rademaker KJ, Lam JNGP, Van Haastert IC, Uiterwaal CSPM, Liefink AF, Groenendaal F, et al. Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children. In: *Seminars in Perinatology.* 2004. p. 279–87.
 52. Kumar A, Juhasz C, Asano E. Diffusion tensor imaging study of the cortical origin and course of the corticospinal tract in healthy children. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(10):1963–70.
 53. Quiénes somos : Fundación Canguro [Internet]. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <http://fundacioncanguro.co/quienes-somos/>
 54. Rey E, Martínez H. Manejo racional del niño prematuro. In: *Universidad Nacional de Colombia, editor. Curso de Medicina Fetal.* Bogotá; 1983.

55. World Health Organization. Kangaroo mother care: A practical guide. [Internet]. Vol. 73, WHO Reproductive Health and Research. 2003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585327>
56. Engmann C, Darmstadt G, Valsangkar B, Claeson M, participants of the Istanbul KMC Acceleration Meetin. Consensus on kangaroo mother care acceleration. *Lancet*. 2013;382(9907):e26–e27.
57. Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de Calume Z. Current knowledge of Kangaroo Mother Intervention. *Curr Opin Pediatr*. 1996;8(2):108–12.
58. Lawn JE M-KJ, Horta BL, Barros FC CS. Kangaroo mother care to prevent neonatal deaths due to preterm birth complication. *Int J Epidemiol*. 2010;39:i144–i1.
59. Reynolds LC, Duncan MM, Smith GC, Mathur A, Neil J, Inder T, et al. Parental presence and holding in the neonatal intensive care unit and associations with early neurobehavior. *J Perinatol*. 2013;33(8):636–41.
60. Bera A, Ghosh J, Singh AK, Hazra A, Mukherjee S, Mukherjee R. Effect of kangaroo mother care on growth and development of low birthweight babies up to 12 months of age: A controlled clinical trial. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014;103(6):643–50.
61. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980;285(5762):227.
62. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet* [Internet]. 1985;325(8437):1106–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673685924134>
63. Pascual-Leone A, Davey N, Wassermann E, Rothwell J, Puri B. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold Press; 2001.
64. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. [Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks]. In: *Revista de neurologia* [Internet]. 2008. p. S3-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18302119>
65. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* [Internet]. 2003;2(3):145–56. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442203003211>

66. Bartrés-Faz D, Junqué C, Tormos-Muñoz JM, Pascual-Leone Á. Aplicación de la estimulación magnética transcraneal a la investigación neuropsicológica. *Rev Neurol*. 2000;30(12):1169–74.
67. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91(2):79–92.
68. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol [Internet]*. 1996;496(3):873–81. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1160871&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(5):794–9.
70. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007;55(2):187–99.
71. Meyer BU, Rörich S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol*. 1998;43(3):360–9.
72. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. Vol. 586, *Journal of Physiology*. 2008. p. 325–51.
73. Davidson T, Tremblay F. Age and hemispheric differences in transcallosal inhibition between motor cortices: An ipsilateral silent period study. *BMC Neurosci [Internet]*. 2013 [cited 2019 Nov 21];14. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/14/62>
74. Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res*. 1999;128(4):539–42.

75. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453(1):525–46.
76. Schneider C, Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Neural mechanisms involved in the functional linking of motor cortical points. *Exp Brain Res.* 2002;146(1):86–94.
77. Beaulé V, Tremblay S, Théoret H. Interhemispheric control of unilateral movement. *Neural Plast.* 2012;2012.
78. Cox BC, Cincotta M, Espay AJ. Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* [Internet]. 2012;2:2–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440079><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3569961>
79. Ciechanski P, Zewdie E, Kirton A. Developmental profile of motor cortex transcallosal inhibition in children and adolescents. *J Neurophysiol.* 2017;118(1):140–8.
80. Garvey MA, Ziemann U, Bartko JJ, Denckla MB, Barker CA, Wassermann EM. Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(9):1662–70.
81. Wasserman E. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;108(1):1–16.
82. Chan T. An investigation of finger and manual dexterity. *Percept Mot Skills.* 2000;90(2):537–42.
83. Backman C, Gibson SCD, Parsons J. Assessment of Hand Function: The Relationship between Pegboard Dexterity and Applied Dexterity. *Can J Occup Ther* [Internet]. 1992;59(4):208–13. Available from:
<http://cjo.sagepub.com/content/59/4/208.abstract>
84. Exner C. In-hand manipulation skills in normal young children: A pilot study. *OT Pract.* 1999;1:63–72.
85. Poole JL, Burtner PA, Torres TA, McMullen CK, Markham A, Marcum ML, et al.

- Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. *J Hand Ther.* 2005;18(3):348–51.
86. de Vries L, van Hartingsveldt MJ, Cup EHC, Nijhuis-van der Sanden MWG, de Groot IJM. Evaluating fine motor coordination in children who are not ready for handwriting: Which test should we take? *Occup Ther Int.* 2015;22(2):61–70.
 87. Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R. Hand strength and dexterity. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc.* 1971;25(2):77–83.
 88. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for the Nine Hole Peg Test of finger dexterity. *Occup Ther J Res [Internet].* 1985;5(1):24–38.
Available from:
<http://otj.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/153944928500500102%5Cnhttp://psycnet.apa.org/psycinfo/1986-05316-001%5Cnhttp://nhpt.wikispaces.com/file/view/9-Hole+Norms.pdf>
 89. Grice KO, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available nine hole peg test for finger dexterity. *Am J Occup Ther.* 2003;57(5):570–3.
 90. Pitcher JB, Schneider LA, Burns NR, Drysdale JL, Higgins RD, Ridding MC, et al. Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *J Physiol.* 2012;590(22):5827–44.
 91. Kurth F, Mayer EA, Toga AW, Thompson PM, Luders E. The right inhibition? Callosal correlates of hand performance in healthy children and adolescents callosal correlates of hand performance. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(9):2259–65.
 92. Charpak N, Ruiz-Peláez JG, Figueroa de C Z, Charpak Y. Kangaroo mother versus traditional care for newborn infants ≤ 2000 grams: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 1997;100(4):682–8.
 93. Charpak N, Tessier R, Ruiz JG, Hernandez JT, Uriza F, Villegas J, et al. Twenty-year follow-up of kangaroo mother care versus traditional care. *Pediatrics.* 2017;139(1).
 94. Säisänen L, Julkunen P, Lakka T, Lindi V, Könönen M, Määttä S. Development of corticospinal motor excitability and cortical silent period from mid-childhood to adulthood – a navigated TMS study. *Neurophysiol Clin.* 2018;48(2):65–75.

95. Carson RG. Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. *Brain Res Rev.* 2005;49(3):641–62.
96. Fling BW, Seidler RD. Task-dependent effects of interhemispheric inhibition on motor control. *Behav Brain Res.* 2012;226(1):211–7.
97. Davidson T, Tremblay F. Hemispheric Differences in Corticospinal Excitability and in Transcallosal Inhibition in Relation to Degree of Handedness. *PLoS One.* 2013;8(7).
98. Hadders-Algra M, Touwen BCL. Body measurements, neurological and behavioural development in six-year-old children born preterm and/or small-for-gestational-age. *Early Hum Dev.* 1990;22(1):1–13.
99. Tuvemo T, Lundgren EM. Neurological and intellectual consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Adolesc Med.* 2009;13:134–47.
100. Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):477–88.
101. Flamand VH, Denis A, Allen-Demers F, Lavoie M, Tessier R, Schneider C. Altered transcallosal inhibition evidenced by transcranial magnetic stimulation highlights neurophysiological consequences of premature birth in early adulthood. *J Neurol Sci.* 2018;393:18–23.
102. Szymanska M, Schneider M, Chateau-Smith C, Nezelof S, Vulliez-Coady L. Psychophysiological effects of oxytocin on parent–child interactions: A literature review on oxytocin and parent–child interactions. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;71(10):690–705.
103. Hake-Brooks SJ, Anderson GC. Kangaroo care and breastfeeding of mother-preterm infant dyads 0-18 months: a randomized, controlled trial. *Neonatal Netw.* 2008;27(3):151–9.
104. Suman Rao PN, Udani R, Nanavati R. Kangaroo mother care for low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2008;45(1):17–23.
105. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;
106. Hutton JL, Pharoah POD, Cooke RWI, Stevenson RC. Differential effects of preterm

birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(2).

107. Netz J, Ziemann U, Hömberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosalinhibition in man. *Exp Brain Res.* 1995;104(3):527–33.
108. Beauchamp MS, Beurlet MR, Fava E, Nath AR, Parikh NA, Saad ZS, et al. The developmental trajectory of brain-scalp distance from birth through childhood: Implications for functional neuroimaging. *PLoS One.* 2011;6(9).

ANEXOS

Anexo 1

Acuerdo junta de investigación proyecto original



Bogotá, 16 de Mayo 2017

USE OF THE DATA BASE, PRODUCT OF THE PROJECT

"Randomized open controlled trial on Kangaroo Mother Care versus traditional care for Low Birth Weight infants. Patient-centered outcomes at the age of 18 years."

Agreement between the researchers who participated in the Kangaroo Foundation research project named "Randomized open controlled trial on Kangaroo Mother Care versus traditional care for Low Birth Weight infants; Patient-centered outcomes at the age of 18 years", funded by a grant from the Saving Brains Initiative (Grand Challenges Canada), members of the research board who agreed to follow the definitions of structure and function described below, as well as Sandra Milena Gómez Ramírez, Carlos Andrés Castañeda Orjuela and Jairo Alberto Zuluaga Gómez who presented a new project entitled: "Motor outcomes of low birth weight and preterm birth in young adults: effects of the Kangaroo Mother Care"

A. Research Board: Established Definitions and functions:

The Research Board is composed by the principal investigators of the project: Nathalie Charpak, Réjean Tessier, Juan Gabriel Ruiz, Felipe Uriza and José Tiberio Hernández. Catherine Mercier, co-investigator in charge of the TMS recollection in the original study is part of the board in this specific case.

The Research Board:

- Was actively committed to ensure the proper development of the project to its full completion.
- Was committed to ensure the necessary relationships with the donor and project participants.
- Regulates internal and external usage of analyzable data, as defined below:
 - ✓ Raw data and processed data (for each child): Each person who has access to the project Data Base cannot modify the information. Any modification of these data requires an authorization from the Board and must leave an electronic record of the modification (Log File).

✓ **If new researchers want to use the data of the study, a summary of the new project must be submitted to the board who will decide on whether to allow the use of data for the specific new project.**

- Principal investigators can decide to participate effectively in new projects lead by new investigators, co-investigators or collaborators and will appear as authors according to their participation.
- Must guarantee the proper use of the data.
- Are committed to monitor and audit the project.

B. New Study proposal: N.Charpak, F.Uriza and C Mercier are already part of the project which was sent the 20 of January to the full Research Board, Pr R Tessier, Pr JT Hernandez and Dr F Uriza answered and were interested to collaborate and participate to the analysis of this new project.

Title of the project: Motor outcomes of low birth weight and preterm birth in young adults: effects of the Kangaroo Mother Care

Author: Sandra Milena Gómez Ramírez; Director: Jairo Alberto Zuluaga Gómez; Co-director: Nathalie Charpak; Assessors: Carlos Castañeda-Orjuela, Felipe Uriza and Catherine Mercier

Rationale: Globally, low birth weight (LBW), less than 2500 grams, occurs in more than 20 million newborns annually and mostly in low- and middle-income countries (1), such as Colombia where it is an important public health issue (2). LBW is the direct or associated cause of death in 44% infant around the world (3) and confers a high risk of neonatal morbidity (4).

The Kangaroo Mother Care (KMC) is a complementary intervention for LBW that has been shown to be safety, at low cost and capable of reducing morbidity and mortality (5, 6).

However, most research on KMC outcomes has been conducted in early neonatal or postnatal stages, with few studies evaluating its effects in adulthood.

Significant motor impairment has been reported during childhood and adolescence in preterm and LBW (7), which has been associated with extensive alterations in white matter that persist in adulthood (8). Despite this, most research on motor development in this population has been conducted with children and adolescents and very few in adults (9).

An exploratory study that evaluated the effect of KMC on motor function in adolescents using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) found shorter conduction times in preterm subjects who received KMC (11), however, authors mentioned that it is required to evaluate their results in larger samples and include brain imaging, motor performance tests and a complete clinical evaluation to better understand the impact of KMC on brain development (10). The present cohort study includes neurophysiological and clinical measures in a larger sample and could provide information about the long-term effect of early alternative intervention such as the KMC in LBW and preterm births on motor development evaluated at the adulthood.

Problem statement: Preterm birth and LBW are associated with negative motor outcomes that persist in adulthood. Several interventions have been developed to reduce the impact on

survival and neonatal morbidity of preterm birth and LBW, the most relevant being conventional care and KMC, however, there is no evidence of its differential motor development impact on the long-term.

Research Question: Are there differences in motor development at the adulthood in preterm or low birth weight subjects who received conventional care compared to those who received the Kangaroo Mother Care?

Objective: To evaluate the long-term effect on motor development of an early alternative intervention for LBW or preterm infants as the KMC, compared to conventional care.

Theoretical framework: LBW can be caused for both preterm birth or small for gestational age (SGA)(1). Worldwide, it is estimated that 15 to 20% of births are born with low weight and in Colombia the annual prevalence is 9.33% (2).

Adverse cognitive outcomes have been reported in children born preterm or LBW, even in cases without obvious neurological deficit (11). Significant motor impairment has been reported in about 50% of premature infants without cerebral palsy but with impaired motor function (12). This motor dysfunction can affect the adaptive functioning, exploration of the world, achievement of writing, and participation in social activities (13). The motor, sensory and neuropsychological impairment observed in these subjects are related to changes in the white matter that may persist into adulthood, suggesting that the structural and functional deterioration associated with these alterations is for life (8).

A normal development of the corticospinal system is essential for the proper development and execution of qualified movements of arms, fingers, legs, and other extremities (14). This system is particularly susceptible to brain damage during the prenatal and neonatal periods (15), so preterm birth is a risk of low corticospinal development and decreased motor skills (16).

KMC was proposed and developed in Colombia by Doctor Edgar Rey Sanabria in 1978 in response to the lack of incubators, high rates of nosocomial infection and infant (3) abandonment. Defined as skin-to-skin contact between a mother and her newborn, frequent and exclusive or nearly exclusive breastfeeding, and early discharge from hospital (5).

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a neurophysiological technique that allows the induction of a safe and non-invasive electrical current in the brain and has been used for the functions. TMS allows to evaluate the excitability of the motor cortex or the whole motor system through different methods (17).

Manual dexterity is the skillful and controlled manipulation of a tool or object by the fingers (18). This ability is fundamental to the successful performance of daily and occupational tasks (19) and can be evaluated using the Nine Hole Peg Test (9HPT) (20).

Evaluation of corticomotor development in subjects with a history of prematurity using TMS and functional tests reveals a relationship between gestational age and reduction of corticomotor excitability that persists in late childhood and is associated with a low development of motor skills, specifically dexterity (21).

Methods: This cohort study involved young adults with a history of LBW and most of them premature who participated at birth in a randomized controlled trial (RCT) of KMC and conventional care (22). After 20 years of the original RCT it was proposed to recover 60% or more of the participants for this study.

All participants underwent a TMS paradigm to evaluate the development of motor cortex, corticospinal pathways and interhemispheric interactions, and a neuropsychological evaluation that included the assessment of manual dexterity with 9-HPT.

Expected Outcomes and Impact: This research is expected to describe the effect of LBW and preterm birth on motor development in adulthood and the long-term influence of an early alternative intervention on traditional care such as KMC. The application of the results obtained will have an impact in the social and health area, thanks to which it will be possible to inform the generation of clinical practice guidelines on the care of premature and LBW, based on the effectiveness of low-cost interventions such as KMC and potentially could reduce a significant burden of disease.

References

1. World Health Organization. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Geneva WHO [Internet]. 2011;16–45. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidelines+on+Optimal+feeding+of+low+birth-weight+infants+in+low-and+middleincome+countries#0>
2. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) [Internet]. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. 2015. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>
3. Unicef, Who, The World Bank, Division UP. UNICEF: Levels & trends in child mortality: report 2014. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Child Fund 2014. 2014;16–9.
4. WHO. Preterm birth [Internet]. Fact sheet No. 363. 2015. p. 4. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
5. Ji D, Conde-agudelo A, Díaz-rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):1–148.
6. Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, Wafaie W. Kangaroo Mother Care and Neonatal Outcomes : A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(1):1–16.
7. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a metaanalysis. *JAMA* [Internet]. 2009;302(20):2235–42. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184952>
8. Eikenes L, Lohaugen GC, Brubakk AM, Skranes J, Haberg AK. Young adults born preterm with very low birth weight demonstrate widespread white matter alterations on brain DTI. *Neuroimage*. 2011;54(3):1774–85.
9. Husby IM, Skranes J, Olsen A, Brubakk A-M, Evensen KAI. Motor skills at 23 years of age in young adults born preterm with very low birth weight. *Early Hum Dev* [Internet]. 2013;89(9):747–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810435>

10. Schneider C, Charpak N, Ruiz-Peláez JG, Tessier R. Cerebral motor function in very premature-at-birth adolescents: A brain stimulation exploration of kangaroo mother care effects. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2012;101(10):1045–53.
11. Bhutta AT, Cleves M a, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(October 2015):728–37.
12. Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2002. p. 241–8.
13. Tessier R, Nadeau L, Boivin M, Tremblay RE. The social behaviour of 11- to 12-yearold children born as low birthweight and/or premature infants. [Internet]. *Special Issue: Close Relationships Across the Lifespan*. 1997. p. 795–811. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1997-38912-009>
14. Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2008;31(Cm):195–218. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558853>
15. Kumar A, Juhasz C, Asano E. Diffusion tensor imaging study of the cortical origin and course of the corticospinal tract in healthy children. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(10):1963–70.
16. Pitcher JB, Schneider LA, Drysdale JL, Ridding MC, Owens JA. Motor System Development of the Preterm and Low Birthweight Infant. *Clinics in Perinatology*. 2011. p. 605–25.
17. Pascual-Leone A, Davey N, Wassermann E, Rothwell J, Puri B. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold Press; 2001.
18. Chan T. An investigation of finger and manual dexterity. *Percept Mot Skills*. 2000;90(2):537–42.
19. Exner C. In-hand manipulation skills in normal young children: A pilot study. *OT Pract*. 1999;1:63–72.
20. Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R. Hand strength and dexterity. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. 1971;25(2):77–83.
21. Pitcher JB, Schneider LA, Burns NR, Drysdale JL, Higgins RD, Ridding MC, et al. Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. 2012;22:5827–44.
22. Charpak N, Ruiz-Peláez JG, Figueroa de C Z, Charpak Y. Kangaroo mother versus traditional care for newborn infants ≤ 2000 grams: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 1997;100(4):682–8.

Signature of the new collaborators:

- Jairo Alberto Zuluaga Gómez - MD Profesor asociado Universidad Nacional
- Carlos Andrés Castañeda Orjuela - MD MSc Director Observatorio Nacional de Salud
- Sandra Milena Gómez Ramírez - Neuropsicóloga Infantil.

Anexo 2

**Concepto comité de investigaciones y ética facultad de medicina
Pontificia Universidad Javeriana**



28 de Mayo de 2012

FM-CIE-5695-12

Doctor
JUAN GABRIEL RUÍZ
Investigador Principal
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá

Ref. Randomized open controlled trial on kangaroo mother care versus traditional care for Low Birth Weight infants. Patient centered outcomes at the age of 18 years".
2012/66

Apreciados Doctores Ruíz.

Por medio de la presente les informamos que en sesión ordinaria del 24 de Mayo (Acta No 8-2012), el Comité de Investigaciones y Ética revisa y aprueba por consenso la evaluación del protocolo de la referencia presentado por usted.

Solicito mencionar el número de identificación anotado en la referencia, para la correspondencia futura sobre esta investigación.

Durante la reunión correspondiente a esta aprobación se encontraron presentes 10 de los 14 miembros del Comité.

R.P. SERGIO BERNAL RESTREPO S.J
Decano del Medio Universitario

DIANA MATA LLANA, Ph.D.
Departamento de Ciencias Fisiológicas

HILDA MARIA CAÑÓN A.
Directora Carrera de Enfermería

FRANCISCO JAVIER HENAO PÉREZ, MD.
Especialista en Cirugía

JUAN CARLOS ACEVEDO, MD.
Especialista en Neurocirugía

CARLOS GOMEZ RESTREPO, MD.
Especialista en Psiquiatría y Epidemiología Clínica

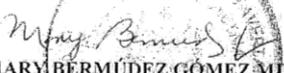
LILIAN TORREGROSA, MD.
Especialista en Cirugía

JUAN CARLOS TABORDA, M.D.
Especialista en Ortopedia y Traumatología

SANDRA ROCIO ROCHA NARVAEZ, M.D.
Bacterióloga – Médico General

JAÍME BERNAL, M.D., Ph.D.
Doctorado en Genética

Atentamente,


MARY BERMÚDEZ GÓMEZ MD, MSc.
Presidente Comité de Investigaciones y Ética

Copia: Archivo de Comité de Investigaciones y Ética
Ingrid I.

Facultad de Medicina – Comité de Investigaciones y Ética

Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7ª N° 40 – 62, Piso 2, Bogotá, Colombia, PBX (57-1) 3208320 Ext.2770 – 2883229,
Fax 2879227

Anexo 3

Consentimiento informado

Cód. _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

**ESTUDIO CONTROLADO Y ALEATORIZADO DEL CUIDADO MADRE CANGURO VS
CUIDADO TRADICIONAL PARA NEONATOS DE BAJO PESO AL NACER.
DESENLACES EN EL JOVEN DE 18 AÑOS**

INFORMACION GENERAL Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

Usted hace parte de un grupo de niños que nació con bajo peso en la Clínica San Pedro Claver del Seguro Social y participó en un estudio clínico controlado, y como parte de ese estudio estuvo en controles pediátricos en la Casita Canguro durante su primer año de vida. Por este, entramos en contacto con usted para invitarlo a participar en el presente estudio.

El propósito del presente estudio es entender mejor los efectos de haber nacido prematuramente y como éstos pueden ser modificados por los tratamientos instaurados como parte del Método Canguro y los controles en la Casita Canguro durante el primer año de vida. Esto ayudará a mejorar el cuidado de la salud y la crianza de otros niños prematuros.

A continuación le suministramos información concerniente al estudio para permitirle decidir libremente si participa o no. Si decide no hacerlo, todo estará bien y no habrá ningún problema. Así mismo, si acepta participar y comienza los exámenes, podrá cambiar de opinión en cualquier momento, parar y salir del estudio si así lo desea sin que le genere ningún problema o costo.

Puede discutir y preguntar libremente sobre cualquier detalle del estudio al grupo investigador. Puede tomarse el tiempo necesario antes de decidir si quiere participar o no. Cualquier palabra, término o frase que no entienda, puede interrumpir en cualquier momento para que se lo expliquemos.

Este proyecto es un estudio colaborativo entre la Fundación Canguro de Bogotá, el Hospital Universitario San Ignacio, la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad de los Andes y la Universidad Laval de Quebec (Canadá). La investigadora principal es la Dra. Nathalie Charpak, Directora de la Fundación Canguro.

En el estudio se le harán una serie de valoraciones, exámenes y pruebas para poder conocer, desde diferentes puntos de vista, cómo se encuentra. Para ello, tendrá una valoración médica por parte de un pediatra, en la cual se le realizará un examen neurológico completo. Será entrevistado por un equipo de psicólogas las cuales le realizarán algunas pruebas neuropsicológicas. Una de las psicólogas, visitará su sitio de estudio y entrevistará a su mejor amigo. Una trabajadora social realizará una visita en su casa para tener un mejor acercamiento al medio ambiente familiar en el cual vive. De igual forma, se tomarán algunas medidas del desarrollo de su cerebro mediante la

utilización de las siguientes técnicas de imágenes diagnósticas: Resonancia magnética (RM), Resonancia Magnética funcional (RMf), Imágenes de Tensor de Difusión (ITD) y Estimulación Magnética Transcraneal (TMS). La totalidad de estos exámenes está libre del uso de radiación ionizante (es decir, no usa radiación peligrosa para la salud). Con anterioridad, habrá visto un corto video que ilustra todo el proceso de una forma clara.

Para realizar los estudios de imágenes, entrará al resonador magnético, una máquina grande donde se tomarán "fotos" de su cerebro (RM), sus conexiones (ITD) y su actividad (RMf). Este aparato, usa un poderoso campo magnético, en lugar de rayos X, para producir de forma no invasiva y no peligrosa, imágenes claras y detalladas del cerebro. Usando la TMS se podrá encontrar, estimulando su cerebro, el lugar que permite el movimiento de sus dedos.

Toda la información que sea recolectada en la investigación será manejada de forma confidencial y anónima, así que de ninguna manera será identificado personalmente en los informes del estudio ni en los resultados que sean publicados en artículos científicos.

Al terminar el estudio (finales del primer semestre del 2014), le entregaremos el reporte de todos sus exámenes y le daremos una opinión acerca de las valoraciones que haya tenido. Sin embargo, en el transcurso del estudio y en caso de que algunos resultados ameriten una intervención específica, se les notificará personalmente por parte del quipo y se les remitirá a una Entidad Promotora de Salud (EPS) o al SISBEN.

PROCEDIMIENTO

Debe haber recibido una llamada por parte de la trabajadora social de la Fundación Canguro en la cual se ha fijado una cita para las valoraciones que deberá realizar. Seguramente ella le solicitó sus datos completos y en particular su número de cédula de tarjeta de identidad. En el proyecto se evaluará su resultado del ICFES y se comparará a los resultados de las pruebas específicas realizadas por las psicólogas.

Para este momento, seguramente, usted ya debe haber aceptado ser evaluado por especialistas de la audición y la visión con el fin de conocer cómo se encuentra su salud al respecto.

A continuación, deberá disponer de un día completo en el cual, teniendo ya los resultados de la evaluación de audición y visión, se le realizará una valoración médica integral y responderá algunos test neuropsicológicos. Durante este día tendrá acceso a baño y se le suministrará almuerzo y refrigerios.

Durante media jornada será valorado por un médico pediatra (mujer u hombre, de acuerdo a su preferencia). En esta evaluación, el médico le preguntará acerca de algunos aspectos de su salud, antecedentes médicos suyos y de su familia y algunas cuestiones relevantes sobre su escuela, sus amigos, sus hábitos y las actividades que realiza. Al inicio de la entrevista estará acompañado idealmente por uno de sus padres o la persona que ejerza el rol paterno o materno en su familia, para que le ayude a recordar los datos que tal vez haya olvidado. Posteriormente le pediremos a su acompañante que salga y el médico o médica le realizará un examen clínico completo para evaluar su estado de salud

con énfasis en su estado neurológico.

Durante la otra media jornada realizará una serie de pruebas específicas supervisadas por el equipo de psicología que permitirán conocer el comportamiento de su memoria, atención, lenguaje, adaptabilidad y motricidad. Cabe resaltar que estas actividades no requieren de conocimientos previos, solo de su percepción de la vida y de su lógica común. Algunas de estas tareas implican el uso de un computador y otras serán realizadas en lápiz y papel. Estas pruebas no le generarán ningún tipo de discomfort físico.

En algún momento entre estas dos actividades deberá diligenciar algunos cuestionarios que indagan sobre sus hábitos, aspectos generales de su vida y algunas preguntas sobre su estado de ánimo.

Posteriormente, deberá acudir al Hospital San Ignacio para realizar algunos estudios de neuroimágenes y neurofisiología. El primero de ellos es la TMS. Para este, inicialmente pegaremos sobre su dedo índice y su codo unos electrodos de superficie para grabar la actividad eléctrica de uno de sus músculos (2 minutos). Usted estará sentado cómodamente con sus brazos descansados sobre los brazos de la silla. Es importante que esté relajado y en silencio durante algunos momentos específicos de la prueba pero podrá realizar las preguntas que tenga en los períodos de descanso.

En esta prueba se utilizará un estimulador magnético que es un dispositivo capaz de estimular su cerebro por medio de un campo magnético de corta duración. En el momento en que se genere el campo magnético, escuchará un "click", sin embargo no sentirá nada.

Lo primero que haremos con el estimulador es encontrar el mejor lugar en su cabeza para evaluar el músculo que permite los movimientos de su dedo índice (10 minutos). Luego se realizará una serie de pruebas que permiten medir las conexiones entre su cerebro y el músculo (10 minutos). Posteriormente se repetirá este procedimiento para la otra mano. Para finalizar, se hará una prueba en la cual se le pedirá que haga fuerza con su dedo índice contra el pulgar. Deberá mantener un nivel medio de fuerza por algunos minutos durante los cuales se estimulará su cerebro. Podrá observar en la pantalla del computador la actividad eléctrica de los músculos que mueve y cómo estos músculos responden a la estimulación del cerebro.

Por otra parte, los investigadores tenemos especial interés en evaluar el desarrollo del cerebro de los niños más pequeños al nacer. Por este motivo si su peso fué menor o igual a 1800 gr (información que nosotros tenemos en los registros de su participación en el estudio de 1993 y 1994), se le solicitará dirigirse a la sala de resonancia magnética del Hospital donde se le harán las pruebas de RM, RMf e ITD. Antes de iniciar se le hará un entrenamiento de los procedimientos y ejercicios a realizar en el resonador. Es importante que se quite todo objeto metálico antes de entrar a la sala.

El aparato de resonancia visto en el video, es como un tubo semicerrado, donde la persona se acuesta en una camilla, es introducida en dicho tubo y le colocan unos auriculares. Dentro del aparato, se producen ruidos relativamente intensos, durante casi todo el procedimiento. Los audífonos cumplen dos funciones, de proteger del ruido excesivo y escuchar la información que le suministre el técnico. Todo el procedimiento de

la RMf tomará aproximadamente 60 minutos, en los cuales estará dentro de la máquina y será importante evitar mover la cabeza, con el fin de que el examen sea completamente satisfactorio. Al final la parte de resonancia funcional, deberá permanecer quieto durante aproximadamente otros 17 minutos para la adquisición de las imágenes volumétricas, tensor y T1. Durante este tiempo no deberá hacer ninguna tarea pero tendrá que mantener su cabeza quieta.

Durante todo el examen, estará en contacto con el tecnólogo por medio del sistema de comunicación del resonador. Si se llega a sentir incómodo o mal deberá informarlo inmediatamente y si es necesario se interrumpirá la prueba.

Unas semanas después de que haya acudido a estas valoraciones, la trabajadora social y una de las psicólogas del equipo investigador realizarán una visita a su lugar de domicilio, la cual será programada previamente con usted para garantizar que puedan estar tanto usted como su familia. También se realizará una visita a su sitio de estudio, si sigue en la escuela o está estudiando en el SENA. Estas visitas se harán con el fin de tener un acercamiento mayor con el medio ambiente familiar y social en el cual usted se desenvuelve. Se le realizará una entrevista y se le aplicará un cuestionario que nos sirve como instrumento para la medición del Medio Ambiente, es decir para medir la cantidad y la calidad de estímulos y de apoyo que encuentra en su entorno familiar. La duración de esta visita será en promedio de 1 hora. Ese mismo día o esa misma semana, la psicóloga se entrevistará con quien usted considere es su mejor amigo o amiga, para esto es importante que usted mismo pueda darnos los datos de esa persona con el fin de realizar el contacto.

SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Cuatrocientos cincuenta (450) adolescentes y adultos jóvenes de ambos sexos van a participar en este estudio. Usted es uno de ellos.

PARÁGRAFO QUE DEBE LEER SU MÉDICO

Los criterios de inclusión deberán ser verificados por el médico del estudio previo al examen.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> • Estar en la lista de los participantes del estudio clínico controlado sobre el Método Madre Canguro que se desarrolló en la Clínica San Pedro Claver y la Casita Canguro del ISS (Clínica del Niño) en Bogotá, entre 1993 y 1994 	
CRITERIOS DE LIMITACION O CONTRAINDICACION EN LA REALIZACION DE ALGUNAS PRUEBAS	
RMN	Estimulación del cerebro (TMS)

<ul style="list-style-type: none"> • Problemas neurológicos (enfermedades del Sistema Nervioso Central, esclerosis múltiple o lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson o Alzheimer) • Problemas o cirugías de columna • Problemas cognitivos que afecten la comprensión del experimento • No haber cambiado de medicamentos en el mes anterior al procedimiento • Miedo a permanecer en espacios cerrados (claustrofobia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente o presencia de tumor cerebral • Antecedente o presencia de infección cerebral • Hidrocefalia o sistema de derivación • Bomba visceral o cardíaca • Implante de estimulador cerebral, epidural o subdural • Epilepsia no controlada con medicación* • Síncope recurrente • Medicamentos antidepresivos • Cirugía intracraneana • Implante codlear • Implantes metálicos en cerebro, mandíbula o aparatos de ortodoncia

BENEFICIOS

Los resultados de este estudio ayudarán a entender mejor el funcionamiento del cerebro y podrán servir para ayudar a otros niños prematuros. También permitirán crear pautas para saber cómo mejorar el Método Madre Canguro en beneficio de las futuras generaciones.

RIESGOS

El examen de Resonancia Magnética no tiene riesgos para usted, sin embargo no debe practicarse en personas que posean marcapasos, ganchos de reparación de aneurismas, bombas de insulina ni implantes metálicos (incluyendo aparatos dentales o de ortodoncia, no removibles), ya que estos serán afectados por el campo magnético del resonador. De acuerdo con los estándares del resonador, el estudio no puede practicarse a personas con peso superior a 135 kg o en aquellas que sufran de ansiedad o claustrofobia. Es posible que al salir sienta mareo o un leve dolor de cabeza, esto es normal. Si tiene tatuajes es posible que sienta un aumento de la temperatura en la región del tatuaje.

Para la estimulación magnética transcraneal existe un riesgo teórico muy bajo de convulsión (tembladera fuerte involuntaria del cuerpo). No hay ningún inconveniente en el registro de la actividad eléctrica de los músculos. Los métodos de estimulación magnética del cerebro no provocan dolores y solamente se hacen en la superficie del cráneo. Están utilizadas hace más de 20 años en adultos y más de 10 años en niños. Los estudios muestran que estas estimulaciones no afectan el cerebro ni son peligrosas en los niños.

Siempre se debe respetar los criterios de exclusión enumerados antes para la realización de la TMS y RMN.

No le pondremos inyecciones ni realizaremos ninguna acción que le produzca dolor.

COSTOS

Su participación en el estudio no tendrá ningún costo para usted. Tampoco recibirá ningún pago por participar en él. Si no desea participar no tendrá ninguna repercusión. Los días que acuda a las valoraciones de pediatría y psicología, usted y su acompañante recibirán un bono de alimentación para el almuerzo y dos refrigerios. De otro lado, les será reembolsado el dinero que les signifique transportarse a los dos durante los días que acuda a valoraciones y/o exámenes.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION RECOLECTADA

Toda la información recolectada será manejada de forma confidencial, respetando sus derechos como voluntario de investigación. De tal manera que no informaremos a nadie de su participación en el estudio y no diremos información sobre usted a nadie que no sea parte del equipo investigador. Todo lo que se graba y registra en nuestro computador es confidencial y anónimo. Sus nombres y apellidos serán remplazados por un código (número) para todos los análisis y los artículos escritos. Las imágenes serán procesadas por el equipo de RMf y los resultados serán publicados en artículos científicos y en los informes pertinentes al estudio. En ninguna circunstancia será identificado personalmente en reportes o publicaciones.

PARTICIPACION VOLUNTARIA Y DERECHO DE DECIR NO

Recuerde que su participación es voluntaria y tiene todo el derecho de rechazar el examen en cualquier momento. Si durante el examen se siente mal y no quiere seguir, pararemos el examen.

CONSENTIMIENTO

Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado de las valoraciones que tendré, las pruebas que me aplicarán y los procedimientos de Resonancia Magnética funcional, Imagen de Tractografía (Imagen de Tensor de Difusión) y Estimulación Magnética Cortical. De esta manera declaro cumplida a satisfacción la obligación impuesta a los médicos en el artículo 15 de la Ley 23 de 1981, y en las demás disposiciones legales que desarrollan el tema de consentimiento informado del paciente. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello genere repercusiones monetarias o afecte mi posición académica o profesional.

El investigador me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el

estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. Entiendo que mi participación en el estudio no conlleva ningún tipo de compensación monetaria o remuneración de otra índole.

Comprendo y acepto que los datos recogidos durante mi participación en el estudio sean utilizados para la presente investigación y publicaciones que se deriven de esta investigación y que puedan ser consultados y utilizados en investigaciones futuras, siempre y cuando se preserve la confidencialidad y anonimato de los datos.

- 1) Me informaron de la naturaleza, las metas y de los procedimientos del proyecto.
- 2) Me informaron de los riesgos asociados a mi participación.
- 3) Mi participación en este estudio es voluntaria, yo puedo abandonarlo en cualquier momento sin consecuencias.
- 4) Los resultados son confidenciales (mi nombre será reservado) y el uso que se les dará será exclusivamente para fines investigativos y académicos.
- 5) Yo pude hacer todas las preguntas que tenía y obtuve respuestas que entendí.
- 6) Los investigadores deben respetar sus obligaciones profesionales y legales hacia mí.
- 7) Sé que no tengo ninguna remuneración para participar en este proyecto de investigación.
- 8) Guardé una copia de los formularios de información y consentimiento.
- 9) Leí el presente formulario y quiero participar en este estudio.
- 10) Acepto ser contactado para otras investigaciones sobre el mismo tema SI ___ NO___
- 11) Acepto que mi resultado de las pruebas nacionales ICFES sean consultadas y utilizadas como parte de la información de investigación derivada.

Responsable de la investigación: Dra. Nathalie Charpak, Celular: 3002116552

Por lo tanto, yo _____ doy mi consentimiento para ser voluntario en la investigación: « **ESTUDIO CONTROLADO Y ALEATORIZADO DEL CUIDADO MADRE CANGURO VS CUIDADO TRADICIONAL PARA NEONATOS DE BAJO PESO AL NACER. DESENLACES EN EL JOVEN DE 18 AÑOS** »

Participante

Firma _____
Nombre _____
Documento de Identidad _____

Médico Pediatra

Firma _____
Nombre _____
Documento de Identidad _____
Registro Médico _____

Testigo

Firma _____
Nombre _____
Documento de Identidad _____

El presente documento se firma en _____ a los ____ días del mes de _____
de _____.