



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

---

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

“**Valoración del neurodesarrollo en monos Rhesus  
en cautiverio durante el primer mes de vida.  
Tres situaciones de riesgo**”

**T E S I S**

Que para obtener el grado de  
**Maestra en Rehabilitación Neurológica**

Presenta

**M.V.Z. Andrea Martínez del Olmo**

Director de Tesis: **Dr. Mario Antonio Mandujano Valdés**

Asesores: **Dr. Juan Alfredo Durand Rivera**

**Dra. Leonor Sánchez Pérez**

MÉXICO D. F.

2009

78728

## *Dedicatoria*

*A mis padres, que han apoyado ya tantos años mis estudios, impulsando mi carrera con su optimismo y ejemplo, por su amor incondicional y paciencia, por aceptar convertir la casa en zoológico y sala de cuidados intensivos. Gracias mamá por convertirte en abuela de mis sujetos de estudio, por enseñarme formas diferentes de decir creo en ti y te apoyo porque sé que vas a lograrlo. Gracias papá por ser paciente, por entender que todo proceso tiene una meta aunque a veces no se vea tan clara, por el apoyo y el empujoncito necesario para aprender a volar.*

*A mi hermanita el gusano menor, por apoyarme en cada proyecto por absurdo que parezca, por aceptar ser tía y niñera aún con las mordidas y rasguños, por estar cerca para apoyarme, por irte lejos y enseñarme a extrañarte.*

*A mis tías revoltosas por apoyar cada aventura, por animarme a seguir adelante, por convertirse en hermanas de la caridad en pro de la investigación. A mis primas por burlarse de mis estrategias para fabricar y cambiar pañales, por sus consejos para madres primerizas. A Mina, mi ángel particular, por enseñarme en este mundo el verdadero valor de la vida, y desde el cielo, el valor del tiempo. Te extraño.*

*A mi Amore, por aparecer en mi vida y cambiar mi visión de ella, por tu amor incondicional, tu paciencia, tu apoyo, por preocuparte por mí más de lo que yo misma lo hago, por creer en mí y levantarme los ánimos con el calor de tus brazos, por enseñarme a descifrar el silencio, por estar ahí. Te amo.*

*A mi querida Dra. Matilde Ruiz, por ser testigo de cada éxito, por su apoyo y entusiasmo en cada proyecto, por ayudarme a demostrar que mi único límite soy yo misma.*

*A Fiona, Aldonza y Lúa, más que sujetos de estudio, mis hijas.*

**ANDREA.**

## AGRADECIMIENTOS

Antes que nada, agradezco a la Dra. Carmen Sánchez y la Dra. Paty Muñoz Ledo, por darme la oportunidad de ingresar a la maestría con un proyecto diferente a lo tradicional, por su apoyo a lo largo de la misma y su paciencia. A mis asesores quienes estuvieron siempre dispuestos a orientarme en esta investigación.

Gracias Dr. Alfredo Durand por ayudarme a descubrir las bases del mundo de la neurofisiología, por creer en mí y en el proyecto y apoyarme en las correcciones de cada versión de la tesis, por su paciencia.

Gracias Dr. Mario Mandujano por impulsarme a mejorar cada informe y cada presentación, por su apoyo al involucrarme en el área de la antropología y por su ayuda para llevar mi trabajo a otros campos y escuelas.

Gracias Dr. Gerardo Alvarado por aceptar ser mi asesor extra oficial, por descubrir conmigo las similitudes en la filogenia de los primates humanos y no humanos, por enseñarme a aplicar las escalas en mis sujetos de estudio, por su sincero interés en el proyecto.

Agradezco también al Centro de Investigación Proyecto Camina por facilitar los sujetos de estudio para esta investigación, y a la División de Cirugía Experimental del Área de investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González, por facilitar las instalaciones del bioterio.

**“Valoración del neurodesarrollo en monos Rhesus en  
cautiverio durante el primer mes de vida.  
Tres situaciones de riesgo”**

**INTRODUCCIÓN**

**RESUMEN**

**Cap. 1 Desarrollo y riesgo de daño neurológico**

- 1.1 Periodos críticos en el desarrollo.
- 1.2 Maduración y experiencia temprana.
- 1.3 Procesos de desarrollo y experimentación animal.

**Cap. 2 Estudio del neurodesarrollo**

- 2.1 Estudio del SN y su maduración.
- 2.2 Instrumentos en la evaluación del neurodesarrollo, pruebas neurológicas y escalas del desarrollo.
- 2.3 Métodos diagnósticos en la electrofisiología, potenciales provocados (PPV, PPA, PPSS).
- 2.4 Otras herramientas diagnósticas en la electrofisiología.

**Cap. 3 Estudio del neurodesarrollo en primates no humanos (PNH)**

- 3.1 Riesgo de daño neurológico en PNH.
- 3.2 Evaluación del neurodesarrollo en PNH.
- 3.3 Pruebas electrofisiológicas en PNH.

**Cap. 4 Estudio de casos. Tres situaciones de riesgo.**

- 4.1 Planteamiento del problema.
- 4.2 Objetivos.
- 4.3 Método (Sujetos e instrumentos).

**Cap.5 Resultados.**

- 5.1 Crecimiento y desarrollo
- 5.2 Resultados de la escala SNAP.
- 5.3 Resultados de los potenciales provocados

**Cap. 6 Discusión y conclusiones.**

- 6.1 Discusión.
- 6.2 Conclusiones.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

# **“Valoración del neurodesarrollo en monos Rhesus en cautiverio durante el primer mes de vida. Tres situaciones de riesgo”**

## **Introducción**

Por su estrecha relación filogenética con el ser humano, el uso de primates no humanos (PNH) como material biológico en las ciencias naturales, biomédicas y de la salud pública ha sido un elemento medular para impulsar de modo significativo las investigaciones y programas en estas áreas de trabajo en nuestro país. En los últimos años, la investigación en el área de neurociencias y la cirugía experimental durante el desarrollo temprano se ha desarrollado con éxito en nuestro país tomando al mono Rhesus (*Macaca mulatta*) como modelo; sin embargo, en el área neuroconductual, a pesar de que la literatura que describe los efectos de la primera experiencia sobre el desarrollo de los PNH es extensa, son pocos los reportes que se han publicado con respecto a observaciones en el periodo neonatal.

En todas las especies, el periodo gestacional es considerado como un periodo crítico al ser una etapa específica en el desarrollo durante la cual factores tanto maternos como fetales tienen un mayor impacto, se ha demostrado que ciertos factores químicos, biológicos y ambientales pueden tener un efecto negativo sobre el producto. Esta probabilidad de alteración de los procesos relativos al desarrollo del sistema nervioso, asociada o causada por circunstancias ocurridas a través de los procesos gestacional, perinatal y postnatal temprano, puede tener un origen orgánico o psico-social; es decir, que se refiere a este periodo como crítico no solo en cuanto a aspectos orgánicos y fisiológicos, sino también a aspectos sociales y ambientales. El tipo de investigación que mayores resultados ha obtenido acerca de los mecanismos del desarrollo cognitivo en animales, utiliza variaciones en la complejidad física y social del medio ambiente de crianza; por ello, el cautiverio y el aislamiento social significan un factor de riesgo para el desarrollo de esta especie durante la experiencia temprana.

Un número significativo de experimentos de este tipo así como estudios sobre impronta y varias formas de privación sensorial (donde no ha ocurrido daño morfológico al sistema sensorial) documentan que la presencia de ciertos estímulos durante lapsos bien definidos en el desarrollo es decisiva para la evolución normal del sistema sensorial y en las pautas conductuales de la especie.

Los PNH al igual que los humanos son susceptibles a riesgo biológico de daño, factores como malformaciones congénitas, infecciones o enfermedades metabólicas maternas, consumo de fármacos (en animales de bioterio), etc. son comunes en gestaciones de PNH en cautiverio. Las causas más comunes de riesgo para estas especies son prematuridad, bajo peso, retraso en el crecimiento intrauterino y productos obtenidos por medios de reproducción asistida, y es en estos casos que se ha demostrado que los productos pueden tener ciertas deficiencias en el desarrollo cognitivo, sin embargo, se ha reportado también que los productos de riesgo criados de manera artificial no solo logran sobrevivir sino que además alcanzan las mismas habilidades motoras y cognitivas que los sujetos control.

En el caso de los humanos, el principal motivo por el que se busca obtener estándares de normalidad del desarrollo de los niños de diferentes edades, es para tener un parámetro contra el cual relacionar o comparar el desarrollo en sujetos con ciertas características especiales; de la misma manera, para la investigación en el área neuroconductual durante el desarrollo temprano del mono Rhesus, resulta necesario contar una herramienta para la valoración neurológica del desarrollo que pueda diagnosticar la integridad y maduración del sistema nervioso en diferentes situaciones de riesgo durante el primer mes de vida que corresponde al periodo neonatal para esta especie.

**“Valoración del neurodesarrollo en monos Rhesus en  
cautiverio durante el primer mes de vida.  
Tres situaciones de riesgo”**

**RESUMEN**

El periodo gestacional es considerado en todas las especies como un periodo crítico al ser una etapa específica en el desarrollo durante la cual factores tanto maternos como fetales tienen un mayor impacto, se ha demostrado que ciertos factores químicos, biológicos y ambientales pueden tener un efecto negativo sobre el producto. En el caso de los primates no humanos (PNH), a pesar de que la literatura que describe los efectos de la primera experiencia sobre el desarrollo es extensa, son pocos los reportes que se han publicado con respecto a observaciones en el área neuroconductual durante el primer mes de vida. La expresión conductual del recién nacido está íntimamente ligada a la organización funcional del sistema nervioso, que puede verse comprometida cuando existe algún factor de riesgo neurológico, es decir, la probabilidad de alteración de los procesos relativos al desarrollo del sistema nervioso, asociada o causada por circunstancias confluentes a través del proceso gestacional, perinatales y postnatal temprano que pueden tener un origen orgánico o psico-social. Es por ello que surge la necesidad de generar una herramienta para la valoración neurológica del desarrollo en PNH que pueda diagnosticar la integridad y maduración del sistema nervioso en diferentes situaciones de riesgo durante el primer mes de vida.

La integridad y maduración del sistema nervioso pueden ser evaluadas a través de diferentes métodos como exámenes neurológicos estructurados para neonatos, que proveen información diagnóstica en el seguimiento para generar un pronóstico.

Para la evaluación neurológica del desarrollo en primates, existe la escala SNAP (*Schneider Neonatal Assessment for Primates*), un instrumento que permite capturar las características y habilidades de los monos Rhesus recién nacidos, basado en la escala de Brazelton NBAS. Durante el periodo neonatal ocurren grandes e importantes cambios neurofisiológicos en el cerebro del neonato, el registro de potenciales provocados (PP) es una herramienta sumamente útil para la valoración del desarrollo neurológico ya que permite hacer una exploración funcional del sistema nervioso central registrando la actividad eléctrica a nivel de corteza cerebral o músculo estriado.

Mediante estas dos técnicas, se llevó a cabo el seguimiento del neurodesarrollo en tres crías de mono Rhesus a fin de encontrar la influencia que los diferentes tipos de riesgo pueden tener sobre su desarrollo durante el primer mes de vida. Uno de los monos considerado con riesgo biológico fue sometido a una cirugía intrauterina y nació por cesárea con 14 días de prematuridad. El segundo mono, nacido a término y en condiciones naturales, fue abandonado por una madre primeriza, y sufrió de caídas que le provocaron un trauma craneoencefálico. Estos dos monos se criaron juntos de manera artificial en casa. El tercer mono, nació también por cesárea con 5 días de prematuridad y se crió totalmente aislado en situación de bioterio.

# Capítulo 1

## Desarrollo y riesgo de daño neurológico

### **1.1 Periodos críticos en el desarrollo.**

Dentro de la neurobiología del desarrollo, se utiliza el término "periodo crítico" para referirse a los momentos durante los cuales el sistema nervioso es altamente maleable y susceptible a condiciones específicas o estímulos necesarios para el desarrollo, que pueden influir en el desarrollo neural solo durante ese periodo. Aunque existen muchas definiciones según el contexto para el término, podría definirse al periodo crítico como el tiempo en que la acción de un estímulo o condición específica interna o externa es requerida para el desarrollo normal; un periodo sensible sería entonces la etapa del desarrollo durante la cual el sistema nervioso es altamente vulnerable a los efectos nocivos de condiciones internas o externas (por ejemplo, varias formas de daño al sistema nervioso durante el periodo neonatal)<sup>1</sup>. El estudio de las condiciones externas e internas respecto al desarrollo del sistema nervioso (SN), comprende grandes beneficios potenciales para la medicina preventiva, además de que estos estudios proporcionan una valiosa comprensión de los mecanismos y principios del desarrollo neural.

Uno de los periodos críticos durante el desarrollo es el perinatal, donde podemos encontrar la mayor parte de los factores de riesgo para daño neurológico adquirido. Puede definirse a un factor de riesgo neurológico como la probabilidad de alteración de los procesos relativos al desarrollo del SN, asociada o causada por circunstancias confluentes a través del proceso gestacional, perinatales y postnatal temprano<sup>1</sup>.

Durante la gestación, los cambios físicos, químicos y biológicos que suceden en el ambiente uterino, tienen una fuerte relación sobre el producto; también factores externos como procesos infecciosos en la madre, enfermedades metabólicas, o la influencia del consumo de fármacos o sustancias tóxicas por parte de la madre entre otros, provocan alteraciones que en el neonato pueden expresarse de manera estructural y funcional. Dentro de los principales factores de riesgo prenatales podemos encontrar: Pre-eclampsia, infecciones maternas, edad materna, antecedente de un producto pretérmino, aborto inducido o habitual, óbito y alteraciones genéticas, infecciones genitourinarias, anomalías uterinas o cervicales, uso de drogas o fármacos, oligohidramnios, antecedente de hemorragia antes del parto, enfermedades metabólicas, entre otros <sup>2</sup>.

Mientras más temprano ocurra un evento, mayor será su potencial de influencia sobre los subsecuentes; el conocer el momento en el que esto ocurre es importante al evaluar el posible trauma producido, ya que es justamente durante estos periodos cuando se organiza el sistema nervioso central (SNC) y la conectividad propia del sistema adulto normal <sup>2</sup>.

El tipo de secuela neurológica depende además de las áreas lesionadas y del mecanismo por el cual se produce el daño. La respuesta a las lesiones difiere en el recién nacido a término de las de pretérmino; en el primero, suelen encontrarse edema cerebral, infarto cortical y parasagital, necrosis en núcleos talámicos y del tronco cerebral que se manifiestan como trastornos motores, crisis convulsivas o retardo mental, mientras que en el pretérmino lo frecuente es la hemorragia o infarto de la región periventricular lo que puede manifestarse en hidrocefalia y diplejía espástica entre otras<sup>2</sup>. Durante el periodo perinatal, diversas situaciones son capaces de condicionar un riesgo relativo de secuelas neurológicas que requieren vigilancia durante el desarrollo.

Factores como un trabajo de parto prolongado, corioamnioitis clínica y patológica, ruptura prematura de membranas, terapia con antibióticos, inducción del parto con oxitocina, tipo de anestesia, distress fetal, trauma perinatal (distocias), prematurez (bajo peso al nacer), alteraciones del cordón umbilical provocando asfixia, bajos puntajes en la escala Apgar a los 5 minutos, así como alteraciones en el pH sanguíneo durante la primera hora o la presencia de sepsis, hiperbilirrubinemia, meningitis, enfermedades pulmonares, etc. incrementan la morbilidad de alteraciones neurológicas, tales como impedimentos para la audición y visión como miopía o estrabismo. La única manera para generar diversidad en la estructura del cerebro es a través de la modificación de los procesos básicos de desarrollo. Esto puede darse por cualquier tipo de intervención, como lesión traumática, variaciones genéticas etc. Sin embargo, cada sujeto posee su propia plasticidad compensadora a nivel del SNC, aunque este es aún inmaduro en el neonato a término en algunas especies. Esta plasticidad puede verse influida por diversos factores en el entorno y estos pueden contribuir a modificar el pronóstico a largo plazo de los hallazgos neurológicos del período neonatal <sup>3</sup>.

## **1.2 Maduración y experiencia temprana.**

En el feto, el SNC se encuentra sometido a una continua remodelación. Inicialmente estos cambios son el resultado de una rápida proliferación celular. Con la maduración, las fibras nerviosas periféricas comienzan a envainarse de mielina, y los canales de sodio que median la excitabilidad eléctrica se agrupan en los nódulos de Ranvier. La formación y eliminación de sinapsis entre neuronas da origen a redes neurales cada vez más complejas que van formándose siempre en estricto orden topográfico <sup>4</sup>.

Gracias a estos procesos, se desarrolla una secuencia de patrones de comportamiento determinados biológicamente y relacionados con la edad, es decir, que las conductas que dependen de la maduración sólo aparecen cuando el organismo está dispuesto, sin embargo, las fuerzas ambientales pueden alterar este programa hereditario <sup>5</sup>.

El organismo es muy receptivo a influencias externas durante la primera experiencia y los efectos que estas tienen sobre él son perdurables, la interacción del organismo con su medio ambiente da lugar a la existencia de estadios del desarrollo durante los cuales se desarrollan capacidades específicas. Desde un punto de vista filogenético, es posible agrupar el comportamiento expresado por los mamíferos en tres categorías:

- Las conductas no aprendidas comunes a todas las especies de mamíferos incluyendo al hombre. Los procesos innatos de crecimiento y maduración que se presentan comúnmente garantizan que funciones básicas psicológicas y fisiológicas tales como respirar, succión, masticar, deglutir, digerir, sentir hambre y sed, orinar y defecar, tendencias básicas del comportamiento, tensión sexual, miedos primarios, capacidad de oler, gustar, oír, tocar, vocalizar, distinguir grados de luz, orientación en el espacio, curiosidad primaria, etc. aparecen todas antes, durante o no mucho después del nacimiento, siempre y cuando se proporciona al producto alimento y cuidado físico.
- Las conductas aprendidas, pertenecientes sólo a primates superiores como la manera de ver el mundo físico y el entorno y el reconocimiento básico del significado de los estímulos sensoriales percibidos.
- Las conductas aprendidas propias únicamente al humano como el lenguaje hablado y escrito, la conciencia y la autocrítica, el pensamiento abstracto, los valores y la ética <sup>6</sup>.

La existencia de periodos críticos se refiere no solo a aspectos orgánicos y fisiológicos, si no también a aspectos sociales y ambientales. Uno de los principales factores durante el periodo neonatal es el fenómeno de impronta, que ha sido estudiado a lo largo de los años por los principales etólogos a partir de las experiencias de Konrad Lorenz, quien en sus experimentos con aves observó que los polluelos al salir del huevo quedan "improntados" por la primera figura que ven a su lado moviéndose (que es naturalmente la madre) y la siguen a todas partes. Esta impronta, en cierta manera, es para los animales la clave de su sociabilidad en el sentido de que consideran, a todos efectos, como congéneres suyos a aquellas figuras a que han sido expuestos al romper el cascarón.

La teoría de Lorenz sostiene que los estímulos auditivos y visuales de los progenitores de un animal son necesarios para inducir a éste a seguirles, pero que cualquier objeto, incluido un ser humano, podía inducir la misma respuesta empleando los mismos estímulos. Esto es lo que el nombró como el fenómeno de impronta. Lorenz (1935) subrayó que el proceso de impronta se confina a un periodo definitivo de corta duración y que este proceso es irreversible una vez que se desencadena; a este le llamó: "periodo receptivo". Así dentro de este contexto, la noción de periodos críticos se refiere a la diferenciación de mecanismos determinados en forma innata bajo influencias ambientales<sup>1</sup>.

Los estudios sobre impronta y varias formas de privación sensorial (donde no ha ocurrido daño morfológico al sistema sensorial) documentan que la presencia de ciertos estímulos durante lapsos bien definidos en el desarrollo es decisiva para la evolución normal del sistema sensorial y en las pautas conductuales de la especie<sup>4</sup>.

Un buen ejemplo de ello es la experimentación sobre privación visual en el desarrollo; los animales recién nacidos pueden ser criados en la oscuridad total o en medios restringidos a ciertos tipos de estímulo visual, o bien se puede perturbar la visión binocular mediante la sutura monocular de párpados y lentes de contacto o por estrabismo inducido artificialmente.

En todos estos casos no se daña la retina ni el resto de la vía visual, por lo tanto en el sistema visual los efectos de la privación pueden aislarse con facilidad, la falta o restricción de la estimulación sensorial indican claramente la presencia de momentos decisivos en el desarrollo. En el sistema visual la privación sensorial durante etapas críticas del desarrollo acarrea alteraciones tanto morfológicas como funcionales al parecer irreversibles<sup>4</sup>.

Una gran cantidad de experimentos en este campo han fundamentado que la experiencia visual anormal altera las características funcionales de las neuronas corticales. Sin embargo, los hallazgos de Hubel y Wiesel sobre las características de las respuestas de gatos y monos sin experiencia visual han despertado otras inquietudes. Estos autores informan que algunas de las neuronas corticales visuales en gatos y monos recién nacidos muestran propiedades normales, como las del adulto antes de que abra los ojos. Estas observaciones cuestionan el papel de los factores genéticos y de aprendizaje en la determinación de la integridad funcional del sistema visual. Los experimentos de privación durante los periodos críticos replantean el problema de qué tanto la organización funcional del sistema está genéticamente determinado y qué tanto se determina por la experiencia.<sup>1</sup>

Sin embargo, los resultados de los mismos más que segregar las contribuciones genéticas de las ambientales al sistema nervioso, y considerar los periodos críticos como tiempos durante los cuales puede inferirse esta segregación de las manipulaciones experimentales, permiten considerar los componentes de los procesos de organización genética o epigenética en un interjuego dinámico en donde la relación entre la actividad genética, la maduración estructural, y funcional puede verse como bidireccional<sup>1</sup>.

El desarrollo cerebral de los mamíferos se basa en dos categorías distintas de plasticidad para el almacenamiento de información originada en el medio ambiente.

La primera de ellas está probablemente por debajo de los fenómenos incluidos durante los periodos críticos, este fenómeno, denominado "anticipado de la experiencia" está diseñado para utilizar el tipo de información ambiental que es general para cada especie y que se ha mantenido así a lo largo de su historia evolutiva. Ya que el ambiente normal suministra ciertas experiencias en forma confiable a todos los miembros de la especie, muchos mamíferos han desarrollado mecanismos neurales para sacar ventaja de estas, moldeando los sistemas sensoriales y motores. El segundo tipo de plasticidad denominado "dependiente de la experiencia", participa en el almacenamiento de la información propia del individuo. Los mamíferos en particular han desarrollado sistemas nerviosos que pueden obtener ventaja de este tipo de información como fuentes de alimentación y cobijo (de las que depende en gran medida la supervivencia individual) <sup>7</sup>.

A pesar de que Lorenz aseguró que la impronta es un fenómeno completamente distinto al condicionamiento, surgieron varias hipótesis en la investigación conductual sobre los periodos específicos durante los cuales se consolida el aprendizaje. Estos estudios a menudo fueron conducidos en conjunción o paralelamente a otros sobre la conducta de apego y el desarrollo de ciertas conductas sociales en animales y humanos.

Uno de estos estudios fue el realizado por los hermanos Harlow, cuyos experimentos de privación, permitieron conocer los factores que se ven involucrados en la conducta de los monos Rhesus nacidos en cautiverio. A partir de sus observaciones en monos criados con madres artificiales, madres sustitutas o en completo aislamiento, los Harlow describieron los primeros 15 a 20 días de la vida de un mono Rhesus como gobernados por dos conjuntos de reflejos.

Uno se asocia con la alimentación y los movimientos asociados para lograrla; el otro es un conjunto de conductas que mantienen el contacto físico entre la madre y la cría, donde esta última muestra un reflejo de colgarse, una tendencia hacia el trepamiento, reflejo de arraigarse, respuestas para chupar, orientación de las respuestas de arraigarse y chupar ante estímulos táctiles y auditivos, movimientos correctivos, y un repertorio incipiente de vocalizaciones infantiles<sup>8</sup>.

La experiencia y el aprendizaje parecen iniciarse desde el nacimiento y avanzan junto con el desarrollo locomotor y nervioso, se trata de una etapa en la que la madre satisface las necesidades de la cría de alimentación, contacto, y calor pero no su necesidad de seguridad pues la cría no expresa inseguridad en ausencia de su madre, ya que en esta etapa (el primer mes de vida) la relación de apego se atribuye a la madre que además de alimentar, protege, sostiene, espulga y reprime a su hijo recién nacido. Esta etapa perdura en el mono Rhesus hasta la edad de entre 60 y 80 días; más tarde, los actos voluntarios reemplazarán en gran medida a los movimientos reflejos al tiempo que se incrementa una relación de apego y seguridad por parte de la cría hacia su madre<sup>8</sup>.

### **1.3 Procesos de desarrollo y experimentación animal.**

El tipo de investigación que mayores resultados ha obtenido acerca de los mecanismos del desarrollo cognitivo en animales, utiliza variaciones en la complejidad física y social del medio ambiente de crianza. En este tipo de investigación experimental, suelen utilizarse dos o tres de las siguientes condiciones: 1) Complejidad ambiental: en donde los animales se agrupan en grandes jaulas llenas de objetos con los que el animal puede jugar y explorar libremente, 2) Jaula social: en donde los animales viven en parejas o en grupos pequeños en jaulas más reducidas y sin más objetos que los necesarios para la alimentación, 3) Jaula individual: en donde los animales son alojados en forma individual en jaulas idénticas.

Un número significativo de experimentos de este tipo se ha aplicado al estudio de las características conductuales que diferencian a los animales en estos tres tipos de condiciones o la combinación de las mismas, arrojando entre sus principales resultados que podría ser que los grupos difieren en la cantidad de conocimientos almacenados que pueden utilizar en situaciones nuevas; parece que la interacción activa con el medio es necesaria para que el animal extraiga información apropiada <sup>7</sup>.

Este tipo de variaciones en el ambiente sobre todo durante el periodo de la experiencia temprana, tienen repercusiones sobre el desarrollo de los individuos. Un buen ejemplo de ello son los experimentos de aislamiento en monos Rhesus elaborados por los hermanos Harlow, sin embargo, estos estudios se han reproducido por muchos otros investigadores con distintas variaciones. Por un lado, se encuentran los experimentos de Susan Mineka quien estudió el desarrollo de macacos con diferentes estímulos alimenticios como contenedores de autoalimentación mediante palancas dentro de las jaulas <sup>9</sup>, así como las investigaciones en donde se comparan los efectos de distintos sistemas de crianza artificial sobre el neurodesarrollo de monos Rhesus mediante una escala de valoración neuroconductual para neonatos adaptada a esta especie por Schneider et. al.<sup>10</sup>, misma que se tomó como referencia para nuestro estudio.

Además de los factores ambientales y sociales, los primates no humanos (PNH) al igual que los humanos son susceptibles a riesgo biológico de daño; factores como malformaciones congénitas, infecciones o enfermedades metabólicas maternas, consumo de fármacos (en animales de bioferio), etc. son comunes en gestaciones de PNH.

Las causas más comunes de riesgo para estas especies son prematuridad, bajo peso, retraso en el crecimiento intrauterino y productos obtenidos por medios de reproducción asistida, y es en estos casos que se ha demostrado que los productos pueden tener ciertas deficiencias en el desarrollo cognitivo como retrasos en habilidades motoras y el establecimiento del concepto de la permanencia de un objeto así como la locomoción y la coordinación ojo-mano<sup>11</sup> o la autoalimentación<sup>12</sup>. Sin embargo, algunos centros de investigación primatológica cuentan con unidades de cuidados intensivos para neonatos en donde los animales se monitorean 24 hrs. al día; se ha reportado que los productos de riesgo criados en estas unidades no solo logran sobrevivir sino que además alcanzan las mismas habilidades motoras y cognitivas que los sujetos control<sup>13</sup>.

El uso de PNH como material biológico en las ciencias naturales, biomédicas y de la salud pública ha sido un elemento medular para impulsar de modo significativo las investigaciones y programas en estas áreas de trabajo en nuestro país. Esto ha sido el resultado del esfuerzo y amplitud de criterio de investigadores que han visto en los primates no humanos un potencial importante para el desarrollo de investigaciones en estas áreas. La lucha contra enfermedades infecciosas, la investigación en el área de neurociencias, la regulación de la fertilidad humana, los efectos de fármacos sobre el sistema neurofisiológico-conductual y la cirugía experimental así como investigaciones etológicas y psicobiológicas sobre las bases biológicas de la conducta social, sexual y agresiva, se encuentran entre las áreas de mayor prioridad en el uso de primates no humanos en México<sup>14</sup>.

Por su estrecha relación filogenética con el ser humano, especies como chimpancés, babuinos, titíes, monos verdes africanos y macacos, son frecuentemente utilizadas como modelos animales en la investigación biomédica y en los programas de salud pública. Sin embargo, son estos últimos, los macacos, los más utilizados como animales de laboratorio por su conveniente tamaño, su resistencia y su dieta omnívora y natural.

Esta combinación de peculiaridades los hace fáciles de transportar y de mantener en cautiverio con un perfecto estado de salud; especialmente, el mono rhesus (*Macaca mulatta*), una especie originaria de Asia, Afganistán, India y China, utilizada en cautiverio para diversas investigaciones de corte biomédico ya que cuenta con una gran resistencia física a los cambios climáticos por la extensa distribución geográfica de su especie lo que le da una gran adaptabilidad<sup>15</sup>.

En el área neuroconductual, a pesar de que la literatura que describe los efectos de la primera experiencia sobre el desarrollo de los PNH es extensa, son pocos los reportes que se han publicado con respecto a observaciones en el periodo neonatal<sup>10</sup>. Sin embargo, este periodo es de vital importancia para la investigación, ya que el periodo gestacional es considerado en todas las especies como un periodo crítico al ser una etapa específica en el desarrollo durante la cual factores tanto maternos como fetales tienen un mayor impacto. La mayor parte de lo que se conoce acerca de los riesgos prenatales se ha logrado a través de la investigación con animales, que entre otras cosas ha demostrado que ciertos factores ambientales teratogénicos, en algunos casos tienen efecto y en otros ninguno. Es decir, que tanto el momento en el que ocurre un evento ambiental como la intensidad y la interacción de este con otros factores tienen igual relevancia. La investigación animal es invaluable para la comprensión de los factores causales subyacentes a los defectos del desarrollo así como para proporcionar medidas de protección y corrección en medicina<sup>1</sup>.

Uno de los periodos críticos durante el desarrollo y donde es alta la probabilidad de alteración de los procesos relativos al desarrollo del SN es el perinatal, durante este periodo y la primera experiencia, los efectos de las influencias son perdurables. El tipo de secuela neurológica que puede provocarse depende además del momento en que ocurre, de las áreas lesionadas y del mecanismo por el cual se produce el daño.

La existencia de periodos criticos se refiere no solo a aspectos orgánicos y fisiológicos, si no también a aspectos sociales y ambientales; la experiencia y el aprendizaje se inician desde el nacimiento y avanzan junto con el desarrollo locomotor y nervioso. La mayor parte de lo que se conoce acerca de los riesgos prenatales se ha logrado a través de la investigación con animales, para el estudio de los mecanismos del desarrollo cognitivo en animales, se utilizan variaciones en la complejidad física y social del medio ambiente de crianza sobre todo durante el periodo de la experiencia temprana, ya que estas tienen repercusiones sobre el desarrollo de los individuos.

## Capítulo 2

### Estudio del neurodesarrollo

#### **2.1 Estudio del SN y su maduración.**

El desarrollo prenatal y posnatal del sistema nervioso ha fascinado siempre a los biólogos, sin embargo, los científicos de todas las disciplinas han unido esfuerzos en el estudio del desarrollo del sistema nervioso. Entre los que han contribuido a este cúmulo de conocimientos se encuentran los Genetistas, embriólogos, histoquímicas, bioquímicos, fisiólogos, neurólogos farmacólogos y estudiosos de la conducta. El problema principal de la Neurología del Desarrollo consiste en los cambios dinámicos que experimenta el Sistema Nervioso durante su desarrollo y maduración. La expresión conductual del recién nacido (RN) está íntimamente ligada a la organización funcional del sistema nervioso, la integridad y maduración del sistema nervioso pueden ser evaluadas a través de diferentes métodos como exámenes neurológicos estructurados para neonatos, que proveen información diagnóstica en el seguimiento para generar un pronóstico<sup>16</sup>.

Desde sus comienzos, los estudios sobre la motricidad infantil se realizaron con el objeto de conocer mejor a los sujetos y sobretodo poder establecer instrumentos para valorar, analizar y estudiar el status motor de los mismos. Las escalas de desarrollo comenzaron a aparecer a partir de los años 30, y la valoración de la motricidad era su eje principal, a partir de entonces se generaron lo que hoy se conoce como tests, exámenes, baterías o pruebas con la intención de evaluar entre otras las conductas motrices de los sujetos. Estas escalas fueron realizadas para primera infancia, ya que en este periodo del desarrollo existen implicaciones afectivas, cognoscitivas, etc.<sup>17</sup>

La mayor parte de las evaluaciones para el neurodesarrollo del RN consisten en medir la integridad neurológica a través del tono, los reflejos, y las funciones neurosensoriales y las de interacción con el ambiente. Antes de realizarlas, es necesario realizar una inspección general del RN, ya que a través de la observación se puede obtener una gran cantidad de información sobre las condiciones neurológicas del sujeto. La conducta o comportamiento puede valorarse a través de los movimientos de agitación exagerados en las extremidades como muestra de hiperexcitabilidad, y el llanto enérgico o débil pueden ser representativos de la alteración de la conducta e irritabilidad. A través de una observación detallada puede evaluarse también la capacidad motora gruesa de las extremidades, cuantificando la frecuencia y amplitud de los movimientos de manera comparativa (izquierda- derecha). Para valorar la postura se debe poner atención a la actitud de reposo, ya que es una importante y representativa del tono muscular y del estado neurológico<sup>16</sup>. El principal motivo por el que se busca obtener estándares de normalidad del desarrollo de los niños de diferentes edades, es para tener un parámetro contra el cual relacionar o comparar el desarrollo en sujetos con ciertas características especiales.

Desde el momento del nacimiento, resulta necesario examinar con detalle desde el punto de vista neurológico a un porcentaje de neonatos de los cuales se puede esperar que el desarrollo sea diferente al de la mayoría; entre estos puede encontrarse a los de muy bajo peso al nacer, los que presentan depresión severa al nacimiento, los ventilados por cualquier causa, los que presentan crisis convulsivas, los que tienen malformaciones o infecciones del Sistema Nervioso Central y todos aquellos neonatos, a término o no, que se expresen clínicamente con algún grado de disfunción neurológica, como podrían ser: succión pobre, disminución del tono o de reflejos, posturas anormales, alteraciones de conciencia o asimetrías motoras.

Desde el punto de vista clínico existen métodos para la evaluación de la madurez alcanzada y para la evaluación de la integridad neurológica neonatal.

## **2.2 Instrumentos en la evaluación del neurodesarrollo, pruebas neurológicas y escalas del desarrollo.**

Las pruebas neurológicas valoran el neurodesarrollo con base en la expresión conductual de la organización funcional del sistema nervioso; en el caso de los humanos, se ha probado ampliamente que las valoraciones neurológicas funcionan como excelentes referentes para la evaluación del neurodesarrollo infantil. En ocasiones, el método de los exámenes neurológicos requiere de modificaciones según la edad gestacional (recién nacidos pre-término, a término o niños). Para evaluar a un recién nacido, es necesario considerar que al nacer, no ha completado aún su desarrollo; la organización de las respuestas básicas, va cambiando semana a semana con la maduración cronológica, y es a través de las respuestas obtenidas en un examen neurológico, como pueden predecirse los diferentes estados de maduración en el neonato<sup>16</sup>.

Estas pruebas neurológicas se encuentran estandarizadas con base en datos arrojados por estudios realizados a miles de niños alrededor del mundo, con ellos, ha sido posible elaborar parámetros para el desarrollo mediante la observación de la aparición de las respuestas reflejas así como la estructuración de nuevas conductas en el individuo a través del tiempo. A través de los años, se ha podido determinar que el primer año de vida en los niños marca un límite en su desarrollo; en este lapso se pueden apreciar diferentes funciones que a su vez, provienen de distintas estructuras cerebrales: las motoras, sensitivas, perceptivas, las funciones mentales superiores y las relaciones interpersonales, que son el principio de la comunicación<sup>8</sup>.

Sin duda, la existencia de un examen neurológico sospechoso o patológico en un recién nacido a término, lo hace tributario de un seguimiento longitudinal del neurodesarrollo. Esto permitiría un diagnóstico temprano de disfunción neurológica y facilitaría la intervención temprana lo que podría contribuir a una mejor recuperación en muchos casos.

Por otra parte, aquellos neonatos clasificados como normales al examen neurológico no están exentos de evolucionar con alteraciones afortunadamente ligeras en la mayoría de ellos, y por eso no resulta aconsejable descartarlos para un seguimiento especializado del neurodesarrollo, ya que el diagnóstico de dichos trastornos ligeros nos alerta sobre posibles alteraciones en otras edades posteriores de la vida.

En el caso de los humanos, existen diferentes escalas para la valoración neurológica del neonato que evalúan las habilidades adquiridas y se comparan con lo esperado según la edad. De entre estas, la escala de evaluación de comportamiento para recién nacidos NBAS (*The Brazelton Newborn Behavioral Assessment Scale*), es uno de los instrumentos más utilizados en la evaluación del neonato, ya que considera los primeros dos a tres meses en los que ocurre un cambio organizacional en la conducta del niño que dará la pauta a cambios importantes en la organización de la personalidad que pueden retrasarse o alterarse cuando eventos patológicos lo colocan en una situación de alto riesgo para su desarrollo.<sup>17</sup>

Este instrumento, ha sido utilizado en dos diferentes estudios para realizar una comparación en el comportamiento de neonatos humanos y chimpancés, uno de ellos reportó que aún cuando los neonatos humanos obtuvieron una puntuación más alta en el área de orientación, y una menor en la de maduración motora respecto a los chimpancés, estos últimos tuvieron respuestas significativamente similares a los humanos en el resto de los reactivos de la NBAS. El otro estudio, reportó respuestas sorprendentemente similares en el área de orientación entre los neonatos humanos y los chimpancés criados de manera artificial<sup>18</sup>.

La escala de valoración de comportamiento neonatal de Brazelton es una prueba neurológica y de comportamiento que se emplea para medir las respuestas de los neonatos a su entorno y evalúa cuatro dimensiones del comportamiento del neonato:

1. *Conductas de interacción*: Como agudeza mental, abrazos y miradas.
2. *Conductas motrices*: Reflejos, tono muscular y coordinación mano-boca.
3. *Control fisiológico*: Como la capacidad de calmarse al estar molesto.
4. *Respuesta al estrés*: La reacción al sobresalto.

La NBAS toma cerca de 30 minutos y sus resultados se basan en el mejor desempeño del neonato antes que en un promedio. Esta escala evalúa el comportamiento del neonato a través de 28 reactivos utilizando una escala de 0 a 9 puntos para cada uno e incluye también una valoración para el estado neurológico con 18 reactivos en una escala de 0 a 4 puntos para cada uno. Los reactivos para reflejos, pueden identificar anomalías neurológicas gruesas, pero no están diseñados para proveer un diagnóstico neurológico<sup>19</sup>.



En la segunda edición del manual de la NBAS, se incluyó una serie de reactivos suplementarios a fin de capturar el rango y la calidad del comportamiento en niños de alto riesgo. Estos 7 reactivos suplementarios resumen la calidad de la respuesta del neonato y la cantidad de intentos por parte del examinador que requiere para organizar sus respuestas.


Con el objetivo de proveer datos en un amplio rango de los comportamientos en los PNH durante el periodo neonatal, Schneider y Suomi desarrollaron un instrumento de evaluación, la escala SNAP (*Schneider Neonatal Assessment for Primates*) que permite capturar las características y habilidades de los monos Rhesus recién nacidos, basados en la escala de Brazelton NBAS<sup>10</sup> aunque con adaptaciones que permiten valorar el desarrollo neurológico de PNH.



La escala SNAP permite capturar las características y habilidades de los monos Rhesus recién nacidos, este instrumento fue diseñado para valorar variables que maduran durante el primer mes de vida dentro de tres categorías: temperamento, interacción y desarrollo neuromotor; además, indica de manera longitudinal las tendencias de comportamiento emergentes. Los rangos para calificar los reactivos están basados en escalas de 0 a 2 puntos<sup>10</sup>.



A continuación se presenta la definición operativa de la escala junto con las maniobras que es necesario realizar para la observación de las respuestas.




**Escala de neurocomportamiento para primates  
no humanos SNAP (Schneider Neonatal  
Assessment for Primates)**





<b><u>ORIENTACIÓN</u></b>	
<p>Reactivo.</p> <p><b>Orientación Visual</b></p>	<p><b>Definición.</b> Ojos orientados hacia un juguete (cara de Mickey Mouse de plástico) mantenida en cuatro posiciones en la periferia de la cría (0=no hay contacto, 1=breve contacto directo, 2= contacto directo prolongado).</p>
 <p><b>Fig. 2.1 Orientación visual</b></p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá sostener a la cría por detrás sentado sobre la mesa mientras alguien más llamará su atención con un juguete u objeto llamativo colocado en los 4 puntos cardinales a una distancia no mayor a 20 cm. <b>Fig. 2.1</b></p> <p><b>Observaciones.</b> Es necesario cuantificar en segundos, el tiempo de contacto para los criterios de calificación (&lt;3 seg. y 3 seg. o más).</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Seguimiento Visual</b></p>	<p><b>Definición.</b> Ojos siguiendo un objeto en movimiento (cara de Mickey Mouse de plástico) en dirección vertical y horizontal (0=contacto pero sin seguimiento, 1=comienza a seguir, 2=completo seguimiento).</p>
 <p><b>Fig. 2.2 Seguimiento visual</b></p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá sostener al por detrás sentado sobre la mesa mientras alguien más llamará su atención con un juguete u objeto llamativo desplazándolo una vez que haya habido contacto visual de manera horizontal y vertical posteriormente para observar el arco de movimiento. <b>Fig. 2.2</b></p> <p><b>Observaciones.</b> Para que el seguimiento sea aún más específico, sería conveniente tener en cuenta dentro de los criterios de calificación el arco de movimiento en el seguimiento. (0=no hay seguimiento, 1=menos de 90°, 2=de 90° a 180°)</p>


<p>Reactivo.</p> <p><b>Duración de la mirada</b></p>	<p><b>Definición.</b> Cuantificación de la duración de las miradas en los reactivos de orientación (0= no hay miradas, 1= miradas cortas, 2= miradas de 1-2 seg.)</p>
 <p>Fig. 2.3 Duración de la mirada</p>	<p><b>Observaciones.</b> Durante la revisión de los videos se cuantificará en segundos la duración de las miradas de la cría hacia juguetes, objetos en el entorno o hacia el examinador. <b>Fig. 2.3</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Lapso de atención</b></p>	<p><b>Definición.</b> Cuantificación de la atención en los reactivos anteriores (0=falta de atención en todos los reactivos, 1=atento 25% del tiempo total, 2=atento 75% del tiempo total)</p>
	<p><b>Observaciones.</b> La atención de la cría se cuantificará durante la revisión de los videos, esta puede verse influida por el estado de control de la misma y a su vez suele influir sobre otros reactivos en la prueba.</p>
<p><b><u>ESTADO DE CONTROL</u></b></p>	
<p>Reactivo.</p> <p><b>Irritabilidad</b></p>	<p><b>Definición.</b> Presencia de ansiedad o estrés durante la evaluación (0=estrés continuo, 1=estrés durante el 50% de la evaluación, 2=sin estrés durante la prueba)</p>
	<p><b>Maniobra.</b> Se cuantificará durante la revisión de los videos al observar las vocalizaciones y gesticulaciones así como las frecuencias cardiaca y respiratoria.</p> <p><b>Observaciones.</b> Algunas de las maniobras en la prueba pueden incrementar el estrés en la cría; el examinador puede intervenir para consolarla entre reactivo y reactivo de ser necesario.</p>




<p>Reactivo.</p> <p><b>Consolabilidad</b></p>	<p><b>Definición.</b> Facilidad para consolar al cría durante e estrés (0=imposible de tranquilizar o consolar, 1=la cría es tranquilizada con dificultad utilizando contención, ligeras palmadas, arropando o fajándola, meciéndola, 2=se consuela fácilmente al cargarla)</p>
 <p>Fig. 2.4 Consolabilidad.</p>	<p><b>Maniobra.</b> Intentar consolar a la cría en momentos de estrés utilizando contención, palmadas, arrullo y cargándola. <b>Fig. 2.4</b></p> <p><b>Observaciones.</b> Para saber si la cría se ha tranquilizado deben observarse las vocalizaciones, frecuencia cardiaca y respiratoria y las gesticulaciones.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Forcejeo durante la evaluación</b></p>	<p><b>Definición.</b> Cantidad de forcejeo durante la prueba (0=25% del tiempo retorciéndose, 1=retorciéndose 50% del tiempo, 2=retorciéndose continuamente)</p>
 <p>Fig. 2.5 Forcejeo durante la evaluación</p>	<p><b>Observaciones.</b> A lo largo de la evaluación se cuantificará el forcejeo y resistencia por parte de la cría a las diferentes maniobras. <b>Fig. 2.5</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Estado predominante</b></p>	<p><b>Definición.</b> Estado de la cría durante la evaluación (0=alerta, despierta y consciente, 1=alerta pero algo agitada, 2=extremadamente agitada)</p>
	<p><b>Observaciones.</b> El estado funcional de la cría suele ser variable a lo largo de la prueba. Se tomará en cuenta el que predomine durante la prueba. Es conveniente que el examinador intente mantener calmada a la cría el mayor tiempo posible ya que el estado funcional puede influir sobre otros reactivos.</p>




<b><u>MADURACION MOTORA</u></b>	
<p>Reactivo.</p> <p><b>Tono muscular en posición prona</b></p>	<p><b>Definición.</b> Habilidad para levantar la cabeza en posición prona (0=tono flácido con la cabeza colgando hacia abajo, 1=cabeza levantada pero por menos de 3 seg., 2=cabeza levantada y mantenida por 3 seg. o más)</p>
 <p>Fig. 2.6 Tono muscular prona</p>	<p><b>Maniobra.</b> Colocar a la cría en posición prona sobre la mesa dejando libres las extremidades y la cabeza colgando fuera de la mesa y observar la capacidad para levantar y mantener la cabeza. <b>Fig. 2.6</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Tono muscular en posición supina</b></p>	<p><b>Definición.</b> Habilidad para levantar la cabeza en posición supina (0=tono flácido con la cabeza colgando hacia abajo, 1=cabeza levantada pero por menos de 3 seg. 2=cabeza levantada y mantenida por 3 seg. o más).</p>
 <p>Fig 2.7 Tono muscular supina</p>	<p><b>Maniobra.</b> Colocar a la cría en posición supina sobre la mesa dejando libres las extremidades y la cabeza colgando fuera de la mesa y observar la capacidad para levantar y mantener la cabeza. <b>Fig. 2.7</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Coordinación</b></p>	<p><b>Definición.</b> Calidad de los movimientos (0=movimientos bruscos o torpes, 1=movimientos adecuados; 2=movimientos ágiles)</p>
	<p><b>Maniobra.</b> Observación de la calidad del movimiento espontáneo durante la evaluación.</p> <p><b>Observaciones.</b> Durante la prueba y conforme va creciendo, la cría mostrará movimientos de desplazamiento e interacción en los que puede observarse la calidad del movimiento.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Velocidad de respuesta</b></p>	<p><b>Definición.</b> Cuantificación de la velocidad de respuesta (0=respuestas rápidas en 25%, 1=respuestas rápidas en 75%, 2=todas las respuestas son rápidas)</p>





	<p><b>Observaciones.</b> Con ayuda de los videos es posible cuantificar la velocidad de respuesta para cada reactivo, sin embargo, cada maniobra debe realizarse al menos dos veces pero menos de tres para evitar que la respuesta se habitúe.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Enderezamiento laberíntico</b></p>	<p><b>Definición.</b> Alineación de la cabeza cuando el cuerpo se inclina 45° hacia ambos lados (0=cabeza y cuerpo en el mismo plano, 1=cabeza parcialmente enderezada, 2= la cabeza realinea al plano vertical)</p>
 <p>Fig. 2.8 Enderezamiento laberíntico</p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá colocarse detrás de la cría y sostenerla en el aire en posición sentado inclinándola lentamente 45° hacia ambos lados y observar la posición de la cabeza. <b>Fig. 2.8</b></p>
<p><b><u>ACTIVIDAD</u></b></p>	<p><b>La escala incluye también un periodo de 5 minutos de observación para la evaluación de los siguientes reactivos.</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Actividad motora</b></p>	<p><b>Definición.</b> Observación de la actividad motora durante un periodo de 5 min. (0=25% del tiempo en movimiento, 1=50% del tiempo en movimiento, 2=movimiento continuo)</p>
 <p>Fig. 2.9 Actividad motora</p>	<p><b>Observaciones.</b> Durante un periodo de 5 minutos destinado a la observación de la actividad realizada por la cría con o sin estímulos, se cuantificará el tiempo de actividad y pasividad. <b>Fig. 2.9</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Coordinación</b></p>	<p><b>Definición.</b> Calidad del movimiento (0=movimientos bruscos o torpes, 1=movimientos adecuados; 2=movimientos ágiles)</p>
 <p>Fig. 2.10 Coordinación</p>	<p><b>Observaciones.</b> La coordinación y calidad de los movimientos se registrarán a partir de la observación en este periodo. <b>Fig. 2.10</b></p>




<p>Reactivo.</p> <p><b>Locomoción</b></p>  <p>Fig. 2.11 Locomoción</p>	<p><b>Definición.</b> Calidad de la locomoción (0= ninguna, 1=intentos débiles, 2=locomoción coordinada)</p> <p><b>Observaciones.</b> El examinador deberá observar y valorar los movimientos de desplazamiento de la cría. <b>Fig. 2.11</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Pasividad</b></p>  <p>Fig. 2.12 Pasividad</p>	<p><b>Definición.</b> Tiempo de inactividad (0=ninguno, 1=50% del tiempo inactivo, 2=inactivo 75% o más)</p> <p><b>Observaciones.</b> Se cuantificará el tiempo de inactividad durante los 5 minutos de observación. <b>Fig. 2.12</b></p>
<p><b><u>REACTIVOS INDIVIDUALES</u></b></p>	
<p>Reactivo.</p> <p><b>Alcanzar y asir</b></p>  <p>Fig. 2.13 Alcanzar y asir</p>	<p><b>Definición.</b> Intento por alcanzar un juguete orientado visualmente (0=no intenta, 1=manotazo brusco, 2= prensión intencional con flexión en dedos)</p> <p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá colocar un juguete enfrente de la cría y observar la intención de esta por tomarlo así como la calidad de los movimientos. <b>Fig. 2.13</b></p> <p><b>Observaciones.</b> La distancia del objeto la cría debe considerar que esta pueda alcanzarlo con la mano pero sin estar demasiado cerca.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Sobresalto ante estímulo auditivo</b></p>  <p>Fig. 2.14 Sobresalto</p>	<p><b>Definición.</b> Reacción a un sonido fuerte (0=sin respuesta, 1=parpadeo y/o sacudida de la cabeza, 2=sacudidas o jalones en el cuerpo)</p> <p><b>Maniobra.</b> Sin que la cría lo advierta, el examinador deberá provocar un sonido fuerte (aplauso) en la periferia del mismo y observar su reacción. <b>Fig. 2.14</b></p>




<p>Reactivo.</p> <p><b>Orientación del estímulo auditivo</b></p>	<p><b>Definición.</b> Ojos orientados al chasquido hecho por el examinador con los labios (simulando un mono) en la periferia de la cría (0=no orienta, 1=rotación parcial de la cabeza, 2= rotación completa de la cabeza con inspección visual de la fuente)</p>
 <p>Fig. 2.15 Orientación auditiva</p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá sostener por detrás a la cría mientras chasquea los labios simulando a un mono. <b>Fig. 2.15</b></p> <p><b>Observaciones.</b> También puede provocarse el estímulo auditivo con una sonaja o campana a ambos lados de la cabeza y sin que la cría vea el objeto.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Respuesta táctil</b></p>	<p><b>Definición.</b> Respuesta al estímulo táctil en las cuatro extremidades (0=no responde, 1=respuesta apenas visible, 2=respuesta fácilmente visible)</p>
 <p>Fig. 2.16 Respuesta táctil</p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá estimular el dorso de las manos y pies con un dedo y observar la reacción. <b>Fig. 2.16</b></p>
<p>Reactivo</p> <p><b>Reflejo de Galant</b></p>	<p><b>Definición.</b> Respuesta al estímulo táctil lateral y paralelo a la columna vertebral (0=sin respuesta, 1=curvación de la espina dorsal apenas visible, 2=curvación de la espina bien definida)</p>
 <p>Fig. 2.17 Reflejo de Galant</p>	<p><b>Maniobra.</b> Sostener a la cría en el aire en posición prona y estimular con un objeto puntiagudo (reverso de una pluma) de manera lateral y paralela a la columna vertebral. <b>Fig. 2.17</b></p> <p><b>Observaciones.</b> La cría deberá curvar su columna hacia el lado del que está siendo estimulada.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Prensión palmar y plantar</b></p>	<p><b>Definición.</b> Respuesta al dedo índice del examinador colocado en la palma o planta (0=sin respuesta, 1=prensión parcial, 2=respuesta de prensión fuerte sin liberación voluntaria)</p>
 <p>Fig. 2.18 Prensión palmar/plantar</p>	<p><b>Maniobra.</b> Con la cría en el aire o sobre la mesa deberá colocarse ligeramente el dedo índice en las palmas y plantas jalando un poco una vez que haya prensión para evaluar la fuerza. <b>Fig. 2.18</b></p> <p><b>Observaciones.</b> La maniobra puede realizarse en cualquier momento de la prueba.</p>


<p>Reactivo.</p> <p><b>Enderezamiento del cuerpo</b></p>	<p><b>Definición.</b> Tiempo que tarda la cría en pasar de posición supina a prona (0=enderezamiento parcial, 1=se endereza en 5 a 15 seg, 2=se endereza en menos de 5 seg)</p>
	<p><b>Maniobra.</b> Con la cría acostada en posición supina sostenerla de las rodillas con las piernas juntas y flexionadas rotándola ligeramente hacia cada lado observando su paso a posición prona.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Tracción a sentado</b></p>	<p><b>Definición.</b> La cría es llevada de posición supina a sentada (0=miembros extendidos y cabeza retrasada, 1=brazos moderadamente flexionados sin retraso de la cabeza, 2=resistencia a la posición supina con tendencia a la rotación)</p>
 <p><b>Fig. 2.19 Tracción a sentado</b></p>	<p><b>Maniobra.</b> Con la cría acostada en posición supina, sostenerla de las manos jalándola ligeramente para enderezarla. <b>Fig. 2.19</b></p> <p><b>Observaciones.</b> El examinador deberá procurar que la cría no entrelace los pies o que tome objetos o la cobija con ellos.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Intensidad de respuesta</b></p>	<p><b>Definición.</b> Valoración de la calidad de las reacciones vocales (0=vocalizaciones de intensidad media, 1=vocalizaciones moderadas normales, 2=vocalizaciones extremadamente fuertes y/o chillonas)</p>
 <p><b>Fig. 2.20 Intensidad de respuesta</b></p>	<p><b>Observaciones.</b> Las vocalizaciones deberán valorarse durante la revisión de videos. <b>Fig. 2.20</b></p>
<p>Reactivo</p> <p><b>Respuesta vestíbulo – visual</b></p>	<p><b>Definición.</b> Duración y extensión del nistagmo post rotatorio después de rodar sobre la mesa. (00 sin nistagmo observable, 1=nistagmo apenas visible, 2=longitud de 1mm o más)</p>
 <p><b>Fig. 2.21 Resp. Vestíbulo visual</b></p>	<p><b>Maniobra.</b> Envolver a la cría en un pañal de tela y hacerla rodar sobre la mesa observando la presencia de nistagmos en la cría. <b>Fig. 2.21</b></p> <p><b>Observaciones.</b> El examinador deberá procurar que la videocámara esté colocada de tal manera que al terminar de rodar la cría sobre la mesa, puedan observarse los ojos.</p>

<p>Reactivo.</p> <p><b>Temblores.</b></p>	<p><b>Definición.</b> Presencia de temblores (0=sin incidentes, 1=1 a 2 incidentes, 2=3 a 4 incidentes)</p>
 <p><b>Fig. 2.22 Temblores</b></p>	<p><b>Observaciones.</b> Los incidentes de temblores son normales para la especie en situación de estrés, con ayuda de los videos pueden cuantificarse los incidentes durante la prueba. <b>Fig. 2.22</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Vocalización</b></p>	<p><b>Definición.</b> Número de vocalizaciones en un periodo de 1 minuto.</p>
 <p><b>Fig. 2.23 Vocalización</b></p>	<p><b>Observaciones.</b> Las vocalizaciones (diferentes a los gritos o chillidos) emitidas por la cría podrán cuantificarse mediante la observación de videos. <b>Fig. 2.23</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Auto-consuelo</b></p>	<p><b>Definición.</b> Comportamiento de la cría al colocarla en un área cerrada por 5 minutos (0=calmado en un 90% del tiempo, 1=50% del tiempo en calma, 2=estrés continuo)</p>
 <p><b>Fig. 2.24 Autoconsuelo</b></p>	<p><b>Maniobra.</b> Deberá colocarse a la cría en un área cerrada y observar su comportamiento ante el estrés inicial que esto ocasionará. <b>Fig. 2.24</b></p> <p><b>Observaciones.</b> Esto puede realizarse antes de iniciar con el resto de los reactivos de la prueba para que el estrés provocado por las maniobras no influya sobre el comportamiento real de auto consuelo.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Motricidad fina</b></p>	<p><b>Definición.</b> Tiempo dedicado a actividades de motricidad fina durante el periodo de observación (0=ninguno, 1=menos de 5 seg., 2=más de 5 seg)</p>
 <p><b>Fig. 2.25 Motricidad fina</b></p>	<p><b>Maniobra.</b> Se utilizarán como instrumento pequeñas piedrecillas para observar la flexión de los dedos. <b>Fig. 2.25</b></p> <p><b>Observaciones.</b> La evaluación se realizará con base en el tiempo invertido en la motricidad fina. Deberá tenerse cuidado de que la cría no lleve a la boca las piedras.</p>

<p>Reactivo.</p> <p><b>Temerosidad</b></p>	<p><b>Definición.</b> Gesticulaciones de miedo o temblores (0=ninguno, 1=gesticulación durante la evaluación, 2=temor continuo)</p>
 <p>Fig. 2.26 Temerosidad</p>	<p><b>Observaciones.</b> A lo largo de toda la prueba y con ayuda de los videos, se observarán los signos de miedo y estrés. <b>Fig. 2.26</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Auto succión</b></p>	<p><b>Definición.</b> Insertar manos o pies en la boca (0=ninguna, 1=apenas perceptible, 2=15 seg o más)</p>
 <p>Fig. 2.27 Autosucción</p>	<p><b>Observaciones.</b> El examinador deberá cuantificar tanto el número como la duración de los incidentes de auto succión. <b>Fig. 2.27</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Mantenimiento del balance</b></p>	<p><b>Definición.</b> La cría se mantiene en posición sentado al soltarla (0= se cae, 1=coloca las manos pero cae, 2=utiliza las manos para sostenerse y mantener el balance).</p>
 <p>Fig. 2.28 Mantenimiento del balance</p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá sostener a la cría sobre la mesa en posición "sentado" y soltarla observando su capacidad para mantener el balance o detenerse. <b>Fig. 2.28</b></p> <p><b>Observaciones.</b> Cuando la cría es muy pequeña, deberá colocarse una mano detrás para sostenerla al caer.</p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Rango de movimiento pasivo (tono muscular)</b></p>	<p><b>Definición.</b> Grado de resistencia a la flexión pasiva y extensión de los miembros (0=resistencia apenas visible, 1=resistencia moderada, 2=resistencia fuerte)</p>
 <p>Fig. 2.29 Rango de movimiento pasivo</p>	<p><b>Maniobra.</b> Extender y flexionar las extremidades evaluando el grado de resistencia por parte de la cría. <b>Fig. 2.29</b></p>

<p>Reactivo.</p> <p><b>Poder activo</b></p>	<p><b>Definición.</b> Fuerza muscular al activar la contracción (0=algo de fuerza pero sin ofrecer resistencia, 1=moderada resistencia, 2=extremadamente fuerte)</p>
 <p>Fig. 2.30 Poder activo</p>	<p><b>Maniobra.</b> Extender y flexionar las extremidades evaluando el grado de resistencia por parte de la cría. <b>Fig. 2.30</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Reacción de colocación</b></p>	<p><b>Definición.</b> La cría coloca el pie o la mano en una superficie tras un estímulo táctil en el dorso del pie o la mano (0=ausente, 1=respuesta débil, 2=respuesta bien definida)</p>
 <p>Fig. 2.31 Reacción de colocación</p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador deberá provocar un estímulo táctil en el dorso del pie o la mano con la orilla de la mesa, la reacción esperada es que este levante la extremidad para colocarla sobre la superficie. <b>Fig. 2.31</b></p> <p><b>Observaciones.</b> Es importante que la maniobra no se realice más de tres veces para que la respuesta no se habitúe.</p>
<p>Reactivo</p> <p><b>Reacción de paracaídas</b></p>	<p><b>Definición.</b> Extensión de miembros superiores siguiendo un primer descenso de la cabeza hacia una superficie (0=sin extensión de brazos, 1=extensión de brazos parcial y manos abiertas, 2=extensión de brazos bien definida con manos abiertas)</p>
 <p>Fig. 2.32 Reacción de paracaídas</p>	<p><b>Maniobra.</b> El examinador puede utilizar dos diferentes maniobras: a) Sostener en el aire a la cría de los miembros inferiores permitiendo que el resto del cuerpo cuelgue y acercarla a la mesa de forma rápida. b) Sostenerla en posición sentado en el aire y acercar de manera abrupta la cabeza a la mesa. <b>Fig. 2.32</b></p>

<p>Reactivo.</p> <p><b>Rotación (desviación tónica de cabeza y ojos)</b></p>	<p><b>Definición.</b> Grado de rotación de la cabeza y ojos hacia la dirección de rotación con la cabeza libre y restringida (0=ausente, 1=rotación débil, 2=respuesta bien definida)</p>
 <p>Fig. 2.33 Rotación</p>	<p><b>Maniobra.</b> Con la cría acostada en posición supina, tomar la cabeza y girarla hacia ambos lados observando la rotación de los ojos y el cuerpo. Posteriormente hacer lo mismo pero sosteniendo el cuerpo y dejando libre la cabeza. <b>Fig. 2.33</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Reflejo de Moro</b></p>	<p><b>Definición.</b> Grado de extensión y abducción en extremidades superiores seguido de flexión de la cabeza al soltarlo en posición supina (0=no observable, 1=45° de abducción, 2=90° o más de abducción)</p>
 <p>Fig. 2.34 Reflejo de Moro</p>	<p><b>Maniobra.</b> Pueden utilizarse dos maniobras: a) Colocar a la cría en posición sentado con una mano y colocar la otra detrás para cazarlo al dejarlo caer. b) Sostener en el aire a la cría con una mano y de manera abrupta bajarla sin soltarlo provocando la reacción. <b>Fig. 2.34</b></p>
<p>Reactivo.</p> <p><b>Estrés ante limitaciones</b></p>	<p><b>Definición.</b> Se restringe el movimiento durante 10 seg. para observar el grado de inquietud y retorcimiento. (0=resistencia 25% del tiempo, 1=50% del tiempo en resistencia, 2=resistencia constante)</p>
 <p>Fig. 2.35 Estrés ante limitaciones</p>	<p><b>Maniobra.</b> Envolver en un pañalito a la cría restringiendo el movimiento durante 10 segundos para observar el grado de inquietud y retorcimiento. <b>Fig. 2.35</b></p> <p><b>Observaciones.</b> Es importante realizar esta maniobra al inicio de la prueba ya que más adelante podría en lugar de ocasionar estrés consolar a la cría.</p>

<p>Reactivo.</p> <p><b>Reflejo de hociqueo</b></p>	<p><b>Definición.</b> Reacción de la cría (voltear la cabeza hacia el estímulo) ante un ligero estímulo en los bordes de la boca (0=sin respuesta, 1=respuesta débil, 2=respuesta completa y bien definida)</p>
 <p><b>Fig. 2.36 Reflejo de hociqueo</b></p>	<p><b>Maniobra.</b> Provocar con el dedo del examinador o un chupón un ligero estímulo en los bordes de la boca de la cría (voltear la cabeza hacia el estímulo). <b>Fig. 2.36</b></p>

Las conductas de orientación y seguimiento visual y auditivo, se encuentran relacionadas con el aparato vestibular y la vía tecto espinal al ser estos los que coordinan los movimientos oculares, la posición de la cabeza y la fijación de la mirada aún en movimiento. La duración de las miradas así como el lapso de atención se relacionan también con la regulación de los ciclos sueño vigilia y el control neurovegetativo a cargo de la vía reticular. La variación temperamental se encuentra regulada por el Sistema Nervioso y algunos de los circuitos potencialmente relacionados con ello son el sistema límbico, el hipotálamo y el tronco cerebral. El área de estado de control de la prueba incluye reactivos relativos al control neurovegetativo, el estado funcional de la cría y las estrategias de autoconsuelo; al evaluar la reacción por parte de las crías ante estímulos de cambio de temperatura, contacto, estados de conciencia etc., es posible relacionar los resultados para el resto de los reactivos de la prueba con el estado funcional presente durante aplicación de la misma. Los datos del área de reactivos individuales, corresponden a las vías neocinéticas o corticales, relacionadas con el movimiento voluntario, su génesis, orientación, ejecución y guía.

La prueba SNAP como derivada de la escala NBAS, funciona como un predictor del temperamento al evaluar la respuesta por parte de la cría al contacto, al sonido, el estilo motor, la competencia, las diferentes formas de autoconsuelo, los estados de conciencia y sueño, el control del medio interno y externo, la reacción ante el hambre, cambios de temperatura e incomodidad y la interacción con el cuidador.

La prueba tiene gran importancia para este estudio ya que uno de los tipos de riesgo que en él se analizan es precisamente el riesgo social, ya sea por abandono en el nacimiento o por la crianza artificial en pares o en aislamiento total. Al analizar estas condiciones relacionándolas con la heredabilidad del temperamento y las capacidades adquiridas durante la maduración para lograr una estabilidad del mismo, puede observarse la influencia materna o del cuidador sobre el temperamento así como la relación de éste con un posterior desarrollo cognitivo. Los procesos temperamentales y emocionales fundamentales reflejan una herencia mamífera común permitiendo la investigación sobre modelos animales<sup>43</sup>.

### **2.3 Métodos diagnósticos en la electrofisiología, Potenciales provocados.**

Los sistemas neurales emplean ciertas señales para comunicar el tipo de respuestas que están sucediendo a nivel del SN. Son tres clases principales de respuesta las que se pueden observar: la respuesta química, eléctrica y física. Los signos químicos son generalmente la liberación de sustancias por parte de las células, en la actualidad se reconoce ampliamente, el hecho de que las neuronas pueden liberar más de un transmisor, más uno o más moduladores, mas algunos metabolitos y algunas veces proteínas, neuro secreciones u otros productos especiales. Los signos eléctricos corresponden principalmente a los potenciales sinápticos. Existe una gran cantidad de ellos que no solo se distinguen por las consecuencias excitatorias o inhibitoras sino por otras propiedades más.

Los potenciales sinápticos varían en su duración su amplitud, su conducción y sus formas de polarización, despolarización, re-polarización e incluso hiper polarización. La variedad de signos eléctricos es amplísima, al igual que los químicos se diferencian una variedad de tipos celulares, pero al mismo tiempo una neurona puede usar varias formas de estos signos eléctricos<sup>20</sup>.

Los potenciales provocados y los registrados en arreglos celulares organizados, o de estructuras gruesas cerebrales, son también signos de respuesta y de estados de actividad. Estos son la conducción de volumen, suma de eventos celulares de todos los tipos ya mencionados, dependientes no sólo de la mezcla de varios tipos, sino también del tiempo relativo o sincronía y de la geometría de las células y procesos. Puede haber también contribuciones de otras fuentes como los potenciales de flujo vascular, potenciales debidos a la acumulación de iones en espacios intercelulares, potenciales de membrana de células gliales, y potenciales entre el fluido cerebroespinal y los fluidos intercelulares.<sup>22</sup> Estas fuentes son básicamente estables o con cambios muy lentos y por tanto contribuyen poco de forma directa en los potenciales provocados cerebrales filtrados convencionalmente<sup>20</sup>. Durante el periodo neonatal ocurren grandes e importantes cambios neurofisiológicos en el cerebro del neonato, por lo que es importante disponer de métodos para evaluar estos cambios.

Además de los estudios neuro-conductuales, existen otras técnicas de exploración, totalmente inocuas, poco invasivas, que ofrecen información objetiva sobre el estado anatomo-funcional del SNC en el período crítico y que son sin duda de mucho valor al hacer una evaluación pronóstica del neurodesarrollo. La electrofisiología es una herramienta sumamente útil para la valoración del desarrollo neurológico ya que permite hacer una exploración funcional del sistema nerviosa central registrando la actividad eléctrica a nivel de corteza cerebral o músculo estriado. Una forma de explorar la funcionalidad del sistema nervioso mediante métodos electrofisiológicos es precisamente mediante el registro de los signos y señales eléctricos.

Los Potenciales Provocados (PP), consisten en la exploración funcional del SN que evalúa la función sensorial (Acústica, Visual, Somatosensorial) y sus vías mediante el registro de los cambios de voltaje generados en la corteza cerebral, vías sensitivas u órganos receptores tras la presentación de un estímulo específico, conocido y normalizado, permitiendo obtener indicadores confiables del estado anatomo-funcional del sistema nervioso.

Estas valoraciones se realizan a los tres meses de edad corregida en el RN de riesgo para garantizar un diagnóstico precoz y la intervención temprana en afecciones sensoriales auditivas y visuales. Resulta difícil el estudio de toda la población de riesgo antes de esta edad, debido a que las características fisiológicas del sueño activo que predominan en esta edad, dificultan la promediación digital de las señales. Sin embargo, existen estudios que han demostrado la utilidad de estas investigaciones en la predicción de secuelas del Neurodesarrollo desde el período neonatal <sup>21</sup>.

### **2.3.1 Potenciales Provocados Visuales.**

Los potenciales provocados pueden tener diferentes generadores por lo que las respuestas se registran desde diferentes sitios a lo largo de las vías aferentes. Para los Potenciales Provocados Visuales (PPV) se espera que la conducción eléctrica esté asociada a proyecciones del núcleo geniculado lateral y la corteza visual. Toda actividad de PPV se relaciona con proyecciones tálamo-corticales, pero los impulsos conducidos en los nervios periféricos y las columnas dorsales se registran también<sup>52</sup>. Los PPV se caracterizan por cuando menos 3 ondas positivas permanentes en animales y en los humanos, dichas ondas reflejan la actividad eléctrica de núcleos específicos. <sup>49,50</sup>

- N1: cuerpo geniculado lateral
- P1: corteza estriada y paraestriada del lóbulo occipital.
- N2: áreas visuales de asociación temporales y frontales

Los PPV son una ilustración gráfica de los potenciales eléctricos registrados en la región occipital del cerebro, provocados por un estímulo visual definido y breve. Son las técnicas que registran las respuestas cerebrales provocadas por estímulos sensitivos. El voltaje del PPV, igual que el EEG se recoge mediante electrodos de superficie situados sobre el cuero cabelludo, en la línea media y ligeramente por encima del inión, justo enfrente de las áreas visuales corticales. Para registrar las ondas hay que dar varios cientos de estímulos y promediar la respuesta recibida, ya que su amplitud es muy baja.

Estos potenciales son del orden de 2 a 20 uV y deben ser extraídos del ruido del fondo electroencefalográfico y electromiográfico mediante sistemas de sumación sincrónica o promediación.

Los PPV obtenidos por una estimulación luminosa intermitente son sincrónicos a esta estimulación, aparecen siempre con el mismo tiempo de latencia, se suman y almacenan, mientras que los otros potenciales aleatorios que representan el ruido de fondo eléctrico tienen tendencia a anularse. El estímulo visual para niños o sujetos con poca cooperación debe ser un flash intermitente que producirá una onda típica en el área occipital que recibe la información visual. La posición y el número de electrodos exploradores pueden variar según el protocolo de cada laboratorio<sup>23</sup>.

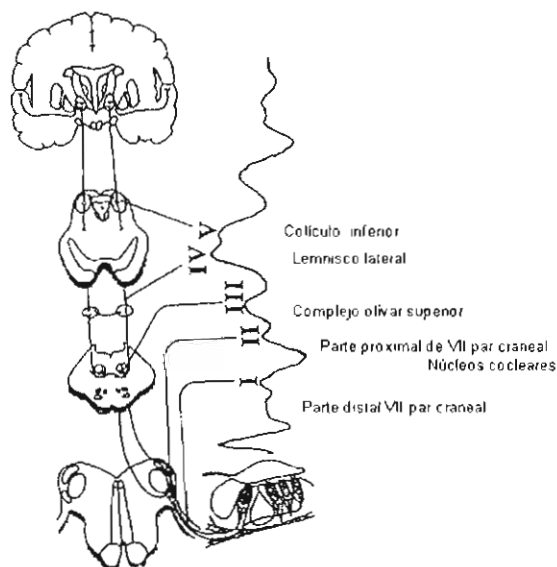
Es importante considerar que la respuesta del PPV está dominada por los 20° centrales de la retina, debido a la magnificación cortical de la mácula y el área paramacular, los PPV son variables de un individuo a otro, pero entre los ojos de un mismo individuo puede variar hasta un 10%. Las alteraciones de los PPV pueden deberse a alteraciones en la retina, en el nervio óptico, cintillas ópticas, radiaciones ópticas y corteza visual. Los PPV son una técnica diagnóstica de apoyo para encontrar lesiones en las vías visuales, y que permite la evaluación de la integridad funcional de la vía visual desde la retina hasta la corteza visual ayudando a detectar lesiones y clasificarlas pero son también un método de control evolutivo de los procesos ya conocidos. En la evaluación del recién nacido de riesgo son útiles en mostrar patrones de afectación de la vía visual (daño mielínico o axonal), sitios de localización del daño (retina, pre o posquiasmático), ritmo de recuperación de la afectación<sup>23</sup>.

### **2.3.2 Potenciales Provocados Auditivos.**

Los Potenciales Provocados Auditivos (PPA) corresponden al complejo de potenciales eléctricos producidos por el cerebro y el nervio auditivo en respuesta a una estimulación auditiva.

La mayor parte de las ondas generadas corresponden al tallo cerebral por lo que los PPA se utilizan en la evaluación de pacientes con hipoacusia o con sospecha de desórdenes en el tallo cerebral. Los PPA se registran a partir de la corriente eléctrica en el octavo nervio craneal y los potenciales generados por el tallo cerebral, el tálamo y la corteza auditiva primaria.

La estimulación consiste en clicks presentados en el oído para generar una respuesta secuencial de impulsos nerviosos bien organizados en un gran número de fibras. El estímulo auditivo produce ondas que se registran con electrodos de superficie, que captan la actividad bioeléctrica que se origina dentro del cerebro representando la asociación de barridos de campos eléctricos producto de una población cuantificable de neuronas desde lejos del troncoencéfalo (cuero cabelludo, pabellones auditivos, área de la mastoides)<sup>51</sup>. La respuesta típica en adultos normales y niños mayores, consiste en una serie de siete ondas positivas que aparecen en los primeros 10 milisegundos (ms) después de aplicado el click de estimulación. En el recién nacido las ondas mejor definidas son las ondas I, III, y V.<sup>22</sup> (Fig. 2.4)



**Fig. 2.4 Generadores de potenciales provocados auditivos<sup>51</sup>**

Estas respuestas son detectables desde las 26 semanas de edad gestacional y sus latencias, amplitudes y valores umbrales cambian durante la maduración del SNC y alrededor del año de edad ya asemejan en morfología a las del adulto. Según la respuesta que se estudie, diferente por su relación temporal con el estímulo, los PPA pueden dividirse en: potenciales de corta latencia (entre 1 y 12 ms), de media latencia (entre 12 y 50 ms) y de larga latencia (mayor de 50 ms)<sup>22</sup>.

El **PPA** es un potencial esencialmente exógeno. Solo se han descrito algunas variables propias del sujeto normal que afectan algunas características de la señal. Se conoce que la edad, el sexo y la temperatura afectan las latencias y amplitudes de los picos, pero esto ocurre de forma predecible y fácilmente caracterizable. Por otra parte la respuesta es identificable hasta intensidades de estimulación muy baja y cercana al umbral de audición y los orígenes de sus distintos componentes han podido ser precisados con mayor exactitud que en otros PP<sup>22,53</sup>.

#### **2.3.4 Potenciales Provocados Somatosensoriales.**

Los Potenciales Provocados Somatosensoriales (PPS) son potenciales eléctricos generados principalmente por las fibras gruesas de la Vía Somatosensorial en las porciones centrales y periféricas del Sistema Nervioso, en respuesta a un estímulo reproducible. Los PPSS se producen mediante la estimulación táctil o eléctrica y por la activación secuencial a lo largo de la vía somatosensorial, estos pueden dividirse por su relación temporal con el estímulo en: PPS de corta latencia, los que se producen en los primeros 50 milisegundos, que son los más constantes y por ello los de mayor uso en clínica, PPS de media latencia y PPS de larga latencia, con mucha mayor variabilidad lo que hace más difícil su uso clínico<sup>22</sup>.

Los generadores de los PPSS son de dos tipos principalmente: paquetes de fibras nerviosas y núcleos talámicos. Los paquetes de fibras nerviosas incluyen nervios periféricos y centrales, los potenciales registrados corresponden a la acción potencial del conjunto y el vector del potencial se determina por la dirección de la proyección en los axones<sup>22</sup>.

El estímulo para los PPS es un breve pulso eléctrico aplicado sobre la porción distal de un nervio. El estímulo eléctrico no puede activar de manera selectiva solo nervios sensitivos, por lo que se asocia una pequeña contracción muscular, sin embargo, no hay un efecto de la acción retrógrada en nervios motores sobre la proyección central de las fibras sensitivas. La intensidad del estímulo se ajusta de manera que la contracción de los músculos inervados sea mínima. La intensidad debe ser suficiente para activar las fibras nerviosas mielinizadas de bajo umbral, la frecuencia puede ser 4 o 5 Hz<sup>22</sup>.

El potencial de acción generado es conducido a través de las rutas dorsales y dentro de las columnas dorsales. Los impulsos ascienden en las columnas dorsales hacia los núcleos grácil y cuneado donde las fibras aferentes primarias, sinaptan con neuronas de un segundo orden que ascienden a través del tallo cerebral hacia el tálamo. Los PPS pueden aplicarse casi a cualquier nervio, sin embargo la variabilidad en los registros es muy alta y es difícil utilizar de manera eficiente la información obtenida. Los nervios que han demostrado tener menor variabilidad son el nervio mediano (nM) y el nervio tibial posterior (nT), por lo que son los más utilizados en la evaluación clínica<sup>22</sup>.

Los PPS del nervio medio son útiles para evaluar la conducción de la parte superior del cordón espinal y tallo cerebral y también para el diagnóstico de enfermedades de la médula espinal cuando se combina con los PPSS en miembros inferiores. Un retraso en la conducción desde las piernas pero con una respuesta normal del nervio medio, localiza una lesión en la región entre la cauda equina y la médula espinal a nivel cervical.

Se registran con electrodos de superficie colocados en el cráneo, en C3 o C4; el electrodo de registro se coloca contra lateral al nervio estimulado. El punto de estimulación es en el trayecto del nervio mediano en la línea media de la cara anterior de la muñeca (carpo), el electrodo de frecuencia puede colocarse en Fpz o en una posición fuera del cráneo; por ejemplo, en el cuello o en el hombro contra lateral a la estimulación<sup>21</sup>.

Para el registro de los PPS del nervio tibial se utiliza un electrodo de registro colocado dos centímetros posterior a Cz con referencia en Fpz. Esta derivación permite el registro de los potenciales de campo lejano generados en vías somatosensoriales centrales. En otro canal se utiliza una derivación con un electrodo de registro en la 5° vértebra cervical y una referencia en la región central que registra los potenciales de campo cercano de médula espinal cervical<sup>22</sup>. Otro canal más se utiliza para registrar los potenciales de campo cercano de médula espinal lumbar mediante un electrodo de registro sobre el proceso espinoso de la 5° vértebra lumbar con referencia sobre el proceso espinoso de la 1° vértebra lumbar. Para el último canal se utiliza una derivación con registro en la porción central de fosa poplítea con referencia en la cara medial de la rodilla que permite el registro del potencial de campo cercano del nervio tibial o ciático poplíteo intemo<sup>22</sup>. En los registros de PP, la maduración y el desarrollo pueden influir los valores en la medición debido a factores como la longitud del tracto, el grado de mielinización y el incremento de sinapsis en el tracto, así como la maduración del encéfalo y el tracto tálamocortical, la maduración de los nervios periféricos y de la médula espinal, tallo cerebral y hemisferios cerebrales<sup>22</sup>.

A pesar de que existen otras herramientas diagnósticas en la electrofisiología que resultan también útiles en el seguimiento del desarrollo y la maduración de los recién nacidos así como en la detección temprana de posible daño neurológico; las condiciones necesarias para realizarlos como inmovilización y sueño fisiológico entre otras, dificulta su aplicación.

La no invasividad y el hecho de ser repetibles a voluntad, hace de los PP la mejor herramienta diagnóstica para aplicar en este estudio específico, además de que ofrecen las siguientes ventajas: tienen una escasa variabilidad en el examen/reexamen en cada sujeto, una poca variabilidad entre sujetos, y son independientes de la influencia de factores de atención y cooperación del sujeto. Los PP permiten realizar una evaluación de la integridad en cada una de las vías sensitivas al detectar tempranamente distinciones subclínicas del sistema nervioso así como su grado de maduración, ayudando a dar un pronóstico de la función futura del paciente<sup>21</sup>.

### **2.3 Otras herramientas diagnósticas.**

Existen además de los potenciales provocados otros métodos que resultan útiles en la valoración del RN aunque ciertamente no se utilizaron para este estudio. Uno de ellos es el electroencefalograma (EEG), un registro de la actividad eléctrica cerebral espontánea y provocada, que permite el conocimiento de la evolución neurofisiológica en el sujeto, ya que el desarrollo de la actividad bioeléctrica cerebral tiene una gran dependencia sobre la edad. La interpretación del EEG neonatal se basa en la búsqueda de cuatro variables: la organización de la actividad de fondo, el nivel de maduración y estado de la organización, la presencia de características normales y la presencia de tipos paroxísticos.<sup>23</sup>

La polisomnografía encuentra su utilidad en la determinación de la severidad de un proceso encefalopático secundario a asfixia perinatal y en la identificación de crisis sutiles, especialmente cuando la apnea es la manifestación clínica ya que en el RN a diferencia de otras etapas de la vida se presentan particularidades que facilitan y confieren gran valor al estudio polisomnográfico<sup>23</sup>.

El ultrasonido cerebral (USC) se realiza ya sea vía transvaginal o transfontanelar durante los primeros días de vida y se repite con periodicidad variable a fin de descartar alteraciones morfológicas.

Los estudios imagenológicos optimizan el diagnóstico de lesiones estructurales en el cerebro neonatal; el USC, la Tomografía Axial Computadorizada (TAC) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) son muy útiles en demostrar las alteraciones de las estructuras cerebrales y su función metabólica.<sup>23</sup>

El ultrasonido tiene gran importancia en el diagnóstico de las lesiones cerebrovasculares. Por otro lado, se encuentra la polisomnografía neonatal, un registro simultáneo de actividad eléctrica cerebral y variables clínico-conductuales: frecuencias cardíaca y respiratoria, movimientos oculares y tono muscular.

De esta manera se obtiene información acerca de la estructuración cíclica de las diferentes etapas de sueño del RN y las correspondientes modificaciones de la actividad eléctrica cerebral.<sup>23</sup>

Pueden evaluarse la integridad y maduración del SN en el RN a través de pruebas neurológicas. A través de las respuestas obtenidas pueden predecirse los estados de maduración en RN con sospecha de riesgo neurológico, considerando que la organización de respuestas básicas, cambia con la maduración cronológica. Un seguimiento longitudinal del neurodesarrollo, permite un diagnóstico temprano de disfunción neurológica facilitando la intervención temprana. La Prueba NBAS se ha utilizado en la evaluación del comportamiento de neonatos humanos y PNH. La Escala SNAP derivada de la anterior sin embargo, es la más indicada para la especie utilizada en este trabajo al evaluar en sus 3 áreas de una manera integral el desarrollo de los RN. Es importante evaluar los cambios neurofisiológicos en el cerebro del neonato, los PP son una herramienta de la electrofisiología que evalúa la función sensorial y sus vías desde el período neonatal. Además de encontrar lesiones y permitir la evaluación de la integridad funcional de las vías son un método de control evolutivo. Al ser detectables las respuestas desde el nacimiento, es posible un seguimiento de los valores conforme avanza la maduración, ya que en los registros de PP, la maduración y el desarrollo pueden influir los valores en la medición.

## Capítulo 3

### Estudio del neurodesarrollo en primates

#### 3.1 Riesgo de daño neurológico en PNH.

Existen factores como el medio ambiente, estado de salud, nutrición, endogamia entre tropas, la vida en cautiverio, el sistema de crianza, estrés, etc., que pueden influir sobre el neurodesarrollo de las crías en cada población. Las pruebas neurológicas son una herramienta básica en la exploración del sistema nervioso, sin embargo, cuando se trata de una especie como los monos Rhesus que ha sido poco estudiada en el periodo correspondiente a los primeros días de vida, no es posible contar con estándares que determinen el correcto desarrollo de un individuo, es decir, que existe un vacío de conocimiento en cuanto al desarrollo neurológico durante este periodo en donde el tiempo del que se dispone para realizarlas es mucho más corto que en el caso de los humanos debido al rápido desarrollo de la especie, es por ello que se ha recurrido al estudio de la normalidad a partir de la patología, es decir, que es a partir de la comparación del desarrollo de sujetos en diferentes situaciones como pueden conocerse parámetros normales para el desarrollo de la especie. En el caso de los monos Rhesus, los datos que se conocen respecto al primer mes de vida se limitan a descripciones sobre el desarrollo motor, y los momentos de la aparición o desaparición de los reflejos primitivos.

A fin de poder obtener datos en un amplio rango de los comportamientos en los PNH durante este periodo, Schneider y Suomi desarrollaron un instrumento de evaluación, la escala SNAP (*Schneider Neonatal Assessment for Primates*) que permite capturar las características y habilidades de los monos Rhesus recién nacidos, basados en la escala de Brazelton NBAS<sup>10</sup>, aunque con adaptaciones que permiten valorar el desarrollo neurológico de PNH.

Esta escala ha sido utilizada por varios autores para medir el neurodesarrollo de crías de PNH en diferentes situaciones, por ejemplo la nutrición. Se ha demostrado que no sólo la nutrición materna es importante en el desarrollo de los productos, la calidad de la alimentación de los productos después del nacimiento así como los suplementos utilizados en la fórmula láctea pueden promover el desarrollo neurológico de estos. Champoux y Hibbeln aplicaron la escala SNAP para comparar el neurodesarrollo en dos grupos de productos con diferentes suplementos en la fórmula láctea, obteniendo como resultado que los sujetos alimentados con una fórmula que contenía los ácidos grasos del Omega -3 presentes en la leche materna, mostraron un desarrollo motor mas temprano que el otro grupo aunque no hubo diferencia en el área de temperamento<sup>24</sup>.

La Universidad de Pittsburgh publicó un estudio de tres casos de monos Rhesus de riesgo en donde el primero de los productos sufrió de restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso por una gestación gemelar producida por inseminación intra-citoplasmática, los otros dos productos un macho y una hembra, fueron concebidos de manera natural aunque nacidos prematuros (128 y 140 días respectivamente para un total normal de  $164 \pm 7$  días). Además de mediciones somatométricas para la evaluación del crecimiento, se llevó a cabo un seguimiento de reflejos y habilidades motoras basado en la escala neuroconductual para neonatos de Brazelton (Brazelton 1984). Las pruebas cognitivas para "permanencia de objeto", basadas en los estudios de Piaget <sup>25</sup> y modificadas por Ruppenthal<sup>26</sup>, y Ruppenthal y Sackett<sup>27</sup> se aplicaron también durante el primer mes de vida, además de sesiones diarias de socialización.

Se demostró que los productos en situación de riesgo pueden llegar a alcanzar las mismas habilidades motoras y cognitivas que los sujetos control siempre y cuando hayan sido criados en una sala de cuidados intensivos para neonatos de riesgo con monitoreos de 24 hrs<sup>13</sup>.

Uno de los principales factores que influyen sobre el producto es el stress prenatal, la Dra. Schneider, uno de los creadores de la escala SNAP, realizó un monitoreo a dos grupos de monos Rhesus utilizando la escala, el primero de ellos correspondía a madres sometidas a stress medio durante la gestación en forma de extracción de la jaula seguido de diferentes estímulos sonoros; el segundo grupo era de animales control. Los productos sometidos a stress prenatal presentaron bajo peso al nacer, retrasos en comportamientos de autoalimentación, mayor distractibilidad y bajos puntajes para habilidades motoras (tono muscular, coordinación, velocidad de respuesta<sup>10</sup>.

Posteriormente, sometió a hembras gestantes de monos Rhesus a un tratamiento de 2 semanas en el que mediante la administración materna de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) simuló las condiciones biológicas presentes ante estresores psicológicos a fin de estudiar los efectos en los productos. Los resultados arrojados por la prueba SNAP demostraron que los productos de madres sometidas al tratamiento tenían un deterioro temprano en la coordinación motora y el tono muscular, además mostraron tener periodos de atención muy cortos comparados con los animales control. Estos productos resultaron también muy irritables y difíciles de consolar, con ello se demuestra que la activación endocrina durante periodos críticos en la gestación pueden tener efectos sobre el neurodesarrollo del los productos similares a los producidos por estrés prenatal<sup>28</sup>.

Las malformaciones congénitas, son también un factor de riesgo importante en los primates no humanos pero debido a los bajos niveles de supervivencia en los productos, no existen demasiados estudios en cuando al desarrollo neurológico de estos a menos de que los productos hayan sido criados de manera artificial o que los efectos de la malformación no hayan sido evidentes durante los primeros meses de vida.

En PNH es común la aparición de hidrocefalia ya sea congénita, o adquirida debido a tumores, infección bacteriana o traumatismo; tras un seguimiento neurológico de productos con hidrocefalia, se compararon los resultados con los de un grupo control observando en los primeros una disminución en las habilidades de orientación, mayor tensión muscular, mayor tendencia al estrés y distractibilidad así como respuestas muy pronunciadas ante la evocación de reflejos y dificultad para enderezarse<sup>29</sup>.

No solo se han utilizado adaptaciones de la escala NBAS para el estudio del neurodesarrollo en monos Rhesus. En 1992, se publicó un trabajo sobre la comparación en la orientación de estímulos sociales y no sociales en chimpancés y humanos. A pesar de que la prueba NBAS completa se aplicó en ambos grupos, se le dio un mayor peso a la orientación de estímulos sociales como la respuesta cara – a – cara, ya que este estudio era parte de una línea de investigación sobre la infancia basada en las interacciones sociales madre-hijo como principios de la comunicación humana. Tanto los neonatos humanos como los chimpancés obtuvieron resultados similares para los estímulos sociales y no sociales, incluso fueron los chimpancés los que mostraron respuestas sociales de manera temprana. Los chimpancés criados por cuidadores humanos, mostraron mayor capacidad para la relación social que los criados por sus madres biológicas sobre todo en las respuestas auditivas<sup>30</sup>.

Más tarde, se utilizó de nuevo esta prueba para evaluar el neurodesarrollo de Papiones, y el establecimiento de ritmos circadianos por parte del producto, según los resultados obtenidos, al menos para esta especie, el momento de cambio en los ciclos circadianos no influye sobre el crecimiento, aumento de peso, y desarrollo neuromotor en los productos<sup>31</sup>.

El social también es un factor muy importante en el desarrollo de los primates no humanos, experimentos como los realizados por autores como Schino y Troisi<sup>32</sup> sobre abandono neonatal en macacos, demuestran que el estatus social de la madre dentro de un grupo en cautiverio o una tropa, tiene gran influencia sobre el desarrollo y supervivencia de los productos.

En estos estudios se ha observado que además de los casos donde hay productos discapacitados o lesionados, tanto las madres primíparas como las de un nivel jerárquico bajo, muestran altos índices de abandono hacia sus crías. El caso de las madres subordinadas al parecer encuentra su razón en la inversión energética que la crianza implica, el cargar, alimentar, y ofrecer contacto ventro-ventral a la cría implica un gran desgaste para la madre de baja jerarquía que aún antes de la gestación cuenta ya con altas evidencias de estrés psicológico<sup>32</sup>.

Sin embargo, cuando los productos nacen dentro de un grupo y son abandonados por su madre biológica, suelen darse casos en los que otras madres los adoptan e incluso hembras no lactantes pueden hacerlo como se reportó en el año de 2004, en donde en un intento por lograr que madres lactantes adoptasen a crías abandonadas, estas sufrieron de rechazo por parte de las primeras aunque lograban ser adoptadas fácilmente por hembras no lactantes. Al realizar un seguimiento en el desarrollo de estas crías, no se encontraron diferencias significativas respecto a los datos arrojados por las crías control<sup>33</sup>.

### **3.2 Evaluación del neurodesarrollo en PNH.**

Antes de aplicar cualquier escala de neurodesarrollo a los RN es necesario realizar una exploración clínica básica en donde además del peso, talla y estado funcional de la cría se deben tener en cuenta factores como el tono muscular activo y pasivo del mismo. El análisis del tono muscular pasivo comprende el grado de extensibilidad muscular y se aprecia por un conjunto de maniobras aplicadas a cada segmento muscular, con la cría completamente pasiva aunque a medida que va avanzando la edad es cada vez más difícil observar esta condición. En general el resultado se expresa por un ángulo, otras veces en relación con ciertas referencias anatómicas o por la valoración de una incurvación. Es importante que el examinador controle su propia fuerza y busque siempre el límite en que el malestar del niño se hace evidente.<sup>26</sup>

El tono pasivo evoluciona en el mono Rhesus en los primeros días de vida desde una hipotonía global (del eje y de los miembros) hacia una hipertonia en flexión de los cuatro miembros y a un refuerzo del tono de los extensores y flexores del eje. El tono activo consiste en la posibilidad de respuesta de la cría a cualquier otra cosa que no sea el estiramiento muscular que no explora más que el tono pasivo. Es decir, todo lo que sea capaz de poner en juego la actividad postural y motora debe entrar en la valoración del tono activo. Esta parte de la exploración requiere de una libertad de ejecución completa por parte de la cría. Se coloca a la cría en una postura precisa y se observa la respuesta.<sup>26</sup>

Los reflejos primarios son numerosos y muy útiles en la exploración básica. En general estos reflejos están presentes muy pronto. La succión existe in útero, junto a la deglución. Ambas son perfectas y coordinadas al momento del nacimiento aún en las crías prematuras<sup>41</sup>.

La respuesta de la tracción, a partir de la prensión palmar, resulta una buena prueba del tono activo de miembros superiores, al igual que el reflejo de Moro. En el neonato unos reflejos primarios vivos, reproducibles y fáciles de provocar resultan siempre deseables. Su carácter débil o ausente nos obliga a pensar en depresión del Sistema Nervioso Central, habitualmente se ve esto asociado a una hipotonía. La sensibilidad a los sonidos existe desde el nacimiento por lo que las crías son capaces de girar su cabeza a las guturaciones emitidas por la madre o a sonidos en el ambiente como la voz del examinador cuando se crían de manera artificial. También puede evidenciarse por una campanilla a través de la mímica facial que indica respuesta al sonido<sup>10</sup>.

La escala SNAP (*Schneider Neonatal Assessment for Primates*) permite capturar las características y habilidades de los monos Rhesus recién nacidos, basados en la escala de Brazelton NBAS. Este instrumento se diseñó no solamente para especificar las respuestas de comportamiento temperamental, interactivo y de función motora presentes en las crías, además, indica de manera longitudinal las tendencias de comportamiento emergentes.

En los últimos años, se han realizado diversos estudios en el neurodesarrollo de primates no humanos que utilizan la escala de neurodesarrollo SNAP, con intención de determinar la influencia de factores como el uso de fármacos durante la gestación, el estrés materno, la influencia de fotoperiodos en ritmos circadianos, la alimentación de los lactantes y el sistema de crianza entre otros. Aunque esta escala fue diseñada con base en la estructura de la NBAS de Brazelton contiene adaptaciones que permiten valorar el desarrollo neurológico de PNH. Los rangos para calificar los reactivos están basados en escalas de 0 a 2 puntos<sup>10</sup>.

### **3.3 Pruebas electrofisiológicas en PNH.**

Los potenciales provocados son útiles para determinar el grado de maduración de las vías auditiva, visual y sensitiva en el RN, para ello se requiere contar con electrodos de registro y referencia para cada tipo de PP. Es decir, para registrar la actividad de cada vía, deberán colocarse los electrodos de referencia utilizados en el EEG (sistema 10-20) correspondientes a la zona de la corteza cerebral que registra la actividad de cada vía. Además se necesitan electrodos de registro que se colocan en una posición cercana a la vía que se estudie (párpado, oreja, nervios tibial y mediano) por último se requiere de un electrodo más de "tierra" que servirá para reducir la impedancia y el efecto de los artefactos<sup>22</sup>.

Las pruebas electrofisiográficas se han utilizado para conocer la actividad del sistema nervioso en monos rhesus, en el caso del RN se han realizado estudios para demostrar la actividad en la corteza cerebral en sujetos sometidos a estrés pre y posnatal<sup>34,35</sup>, así como para evaluar la calidad y velocidad de la neuroconducción en crías de monos Rhesus a diferentes edades<sup>36,37</sup>. Sin embargo, la neuroelectrofisiología aún no ha sido utilizada para valorar el grado de maduración del sistema nervioso en esta especie.

Considerando que el mono Rhesus es la especie de PNH más utilizada en la investigación biomédica, resulta conveniente utilizar ambos tipos de pruebas (examen neurológico y neuroelectrofisiología), para poder ampliar el campo de conocimiento al definir parámetros en el neurodesarrollo de esta especie.

Las nuevas teorías del psicoanálisis dicen que la tarea principal de la ciencia del comportamiento es el análisis de la idea que el hombre tiene de sí mismo<sup>38</sup>; es un hecho histórico que el interés afectivo del hombre por los fenómenos que estudia con frecuencia le impide ser objetivo en relación a ellos.

La ciencia del comportamiento es en sí menos científica que la física o la biología porque los fenómenos físicos están determinados por un pequeño número de variables relativamente fáciles de cuantificar, mientras que el comportamiento puede entenderse solo en función de un número muy grande de variables. Por lo tanto, una ciencia científica del comportamiento solo puede crearse recurriendo sistemáticamente a un método científico generalizado<sup>38</sup>.

Ante la ausencia de parámetros de normalidad para el desarrollo de PNH, el estudio de casos como comparación del desarrollo de sujetos en diferentes situaciones permite analizar algunos de los factores que pueden influir sobre el neurodesarrollo de las crías en cada población.

La escala SANP ha sido utilizada por varios autores para medir el neurodesarrollo de crías de PNH en diferentes situaciones, por ejemplo la nutrición, crecimiento intrauterino y bajo peso, malformaciones congénitas, estresores psicológicos, uso de fármacos durante la gestación, estrés materno, influencia de fotoperiodos en ritmos circadianos, y el sistema de crianza entre otros. La escala SNAP se ha aplicado con efectividad en el estudio del neurodesarrollo en monos Rhesus, Chimpancés, humanos, y Papiones; para determinar el grado de desarrollo en cuanto a la maduración de las vías auditiva, visual y sensitiva en el RN, resulta muy útil la aplicación de potenciales evocados.

## Capítulo 4

### ESTUDIO DE CASOS. TRES SITUACIONES DE RIESGO.

#### 4.1 Planteamiento del problema.

El periodo gestacional es considerado en todas las especies como un periodo crítico al ser una etapa específica en el desarrollo durante la cual factores tanto maternos como fetales tienen un mayor impacto, se ha demostrado que ciertos factores químicos, biológicos y ambientales pueden tener un efecto negativo sobre el producto. La expresión conductual del recién nacido está íntimamente ligada a la organización funcional del sistema nervioso, que puede verse comprometida cuando existe algún factor de riesgo neurológico, es decir, la probabilidad de alteración de los procesos relativos al desarrollo del sistema nervioso, asociada o causada por circunstancias confluentes a través del proceso gestacional, perinatales y postnatal temprano que pueden tener un origen orgánico o psico- social.

En el caso de los primates no humanos (PNH), a pesar de que la literatura que describe los efectos de la primera experiencia sobre el desarrollo es extensa, son pocos los reportes que se han publicado con respecto a observaciones en el área neuroconductual durante el primer mes de vida. Sin embargo, la integridad y maduración del sistema nervioso pueden ser evaluadas a través de diferentes métodos como exámenes neurológicos estructurados para neonatos, que proveen información diagnóstica en el seguimiento para generar un pronóstico.

#### **4.2.1 Objetivo General.**

- Evaluar el neurodesarrollo de monos Rhesus con diferentes situaciones de riesgo durante el primer mes de vida utilizando una escala de evaluación neuroconductual para PNH recién nacidos (SNAP) y estudios neurofisiológicos.

#### **4.2.2. Objetivos específicos.**

- Evaluar la organización funcional de de monos Rhesus con diferentes situaciones de riesgo durante el primer mes de vida empleando escalas conductuales.
- Evaluar la organización funcional de las vías sensitivas (auditiva, visual y somatosensorial) mediante la aplicación de potenciales provocados.
- Evaluar el crecimiento de las crías mediante el seguimiento de la evolución dental y mediciones somato-métricas.

#### **4.3 Método. (sujetos, instrumentos ND, EF)**

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se cumplió con lo expuesto en el capítulo único título séptimo, que se refiere a la investigación que incluye utilización de animales de experimentación del Reglamento de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud, en cuanto a evitar en lo posible el sufrimiento de los animales, y las condiciones ambientales en que estos se encuentran.

El uso de los primates no humanos se basa en las siguientes normas para su adquisición y su manutención:

Norma oficial mexicana **NOM-062-ZOO-1999**. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Norma oficial mexicana **NOM-059-ECOL-1994**. Ley general de vida silvestre

Norma oficial mexicana **NOM-029-ZOO-1995**. Características y especificaciones para las instalaciones y equipo de laboratorio de pruebas y/o análisis en materia zoo-sanitaria.

Norma oficial mexicana. **NOM-051-ZOO-1995**. Trato humanitario de la movilización de animales.

#### **4.3.1 SUJETOS**

Se estudiaron 3 monos Rhesus recién nacidos criados artificialmente en condiciones de cautiverio en la Ciudad de México propiedad del Centro de Investigación "Camina, proyecto para curar la parálisis". Los RN fueron productos de madres mantenidas en condiciones de bioterio con alimentación y agua a libre demanda. La alimentación de las madres consistió en alimento especial para PNH (Monkey Chow 25% proteína). Para la manipulación de las hembras en el monitoreo ecográfico, se utilizó contención físico-química con sedación por anestésicos disociativos (Tiletamina + zolazepam) en dosis de 1.5 - 3.9 mg/Kg. por vía intramuscular, con una duración de 45 a 60 min. En caso de ser necesario un procedimiento quirúrgico (cesárea), se utilizó anestesia inhalada (Sevoflurano al 2% para mantenimiento)<sup>39</sup>.

Las crías que se incluyeron tuvieron las siguientes características:

1. La edad de las madres fue de entre 4 y 12 años.
2. El peso de las madres estaba entre 6 y 8 Kg antes de la gestación.
3. Las madres se encontraban en buen estado de salud, y no recibieron fármacos durante la gestación, además de los necesarios para la contención durante los estudios ecográficos.
4. Los RN fueron monitoreados con ultrasonido durante la gestación y se conocían las medidas somatométricas para biometría fetal (diámetro biparietal, longitud cráneo caudal, longitud femoral y humeral) con el fin de poder calcular la edad gestacional del producto.
5. En caso de requerirse un nacimiento por medio de cirugía cesárea, el procedimiento se realizó a la edad gestacional de 22-23 semanas (considerando una duración total de la gestación para la especie de 24 semanas), intentando evitar así posibles partos nocturnos.
6. El peso al nacimiento de los productos entre 300 y 450 gr.

Por otro lado, los monos tuvieron diferentes tipos de riesgo que se presentan en los cuadros 4.1, 4.2 y 4.3.

**Cuadro 4.1 Historia Clínica del Mono 1**

<b>Mono 1 Riesgo Biológico (RB)</b>			
<b>Nombre:</b> Fiona	<b>Prematurez:</b> 14 días	<b>Sexo:</b> Hembra	<b>Edad gestacional:</b> 22 sem.
<b>APGAR: 1</b>  <b>En escala 0-2</b> <b>Cuadro 4.2</b>	<b>Peso al nacimiento:</b> 300g	<b>Antecedentes padres:</b>  <b>Madre:</b> Varinka, 5 años, primípara, talla mediana.  <b>Padre:</b> Ivetto, 8 años, talla mediana.	
<b>Tipo de crianza:</b> En casa, socializa con otra cría desde el nacimiento.			
<b>Factores de riesgo:</b>			
<b>Seguimiento ecográfico:</b> Analgesia y anestesia (tiletamina-zolacepam, sevofluorano)	<b>Cirugía Intrauterina:</b> Laminectomía y médula espinal expuesta L3-L5. (15 sem. de edad gestacional)  Analgesia y anestesia + Indometacina, butorfanol, metamizol, cefalotina, terbutalina, otros.	<b>Cirugía cesárea:</b> fármacos anteriores + oxitocina.	
<b>Comentarios:</b> La cría nació con una lesión en la espalda que requirió de curaciones diarias durante las dos primeras semanas de vida.			

**Cuadro 4.2 Historia Clínica del Mono 2**

<b>Mono 2</b> <b>Riesgo por Abandono (RA)</b>			
<b>Nombre:</b> Aldonza	<b>Prematurez:</b> 0 días	<b>Sexo:</b> Femenino	<b>Edad gestacional:</b> 24 sem.
<b>APGAR:</b> 1  <b>En escala 0-2</b> <b>Cuadro 4.2</b>	<b>Peso al nacimiento:</b> 440g	<b>Antecedentes padres:</b>  <b>Madre:</b> Ronaldiña, 4 años, primípara, talla mediana.  <b>Padre:</b> Axel, 21 años, talla grande.	
<b>Tipo de crianza:</b> En casa, socializa con otra cría desde el nacimiento.			
<b>Factores de riesgo:</b>			
<b>Caídas y golpes:</b> Contusión izquierda de la cabeza (corteza parietal posterior). Hinchazón y hematoma en párpado izquierdo. Ojo cerrado por 2 días por lo que se imposibilita la visión.	<b>Abandono:</b> Nacimiento vía vaginal en condiciones naturales dentro de la tropa. Abandonado por la madre primeriza.	<b>Choque hipoglucémico:</b> 40 min para restablecer temperatura y 2 horas para poder estabilizar.	
<b>Comentarios:</b> Durante los primeros dos días el ojo izquierdo permaneció cerrado, mucha pasividad en las primeras semanas, comportamiento de auto succión (chuparse el dedo)			

**Cuadro 4.3 Historia Clínica del Mono 3**

<b>Mono 3 Riesgo Social (RS)</b>			
<b>Nombre:</b> Lúa	<b>Prematurez:</b> 5-6 días	<b>Sexo:</b> Femenino	<b>Edad gestacional:</b> 23 sem.
<b>APGAR: 2</b>  <b>En escala 0-2</b> <b>Cuadro 4.2</b>	<b>Peso al nacimiento:</b> 425g	<b>Antecedentes padres:</b>  <b>Madre:</b> Era, 14 años, talla chica.  <b>Padre:</b> Caníbal, 23 años, talla grande.	
<b>Tipo de crianza:</b> Sin socializar aislado y criado en bioterio			
<b>Factores de riesgo:</b>			
<b>Seguimiento ecográfico:</b> Analgesia y anestesia (tiletamina-zolacepam, sevofluorano)	<b>Cirugía cesárea:</b> Analgesia y anestesia + Indometacina, butorfanol, metamizol, cefalotina, terbutalina, oxitocina, otros.	<b>Aislamiento social:</b> Este mono creció sin la convivencia de otro individuo de su especie durante el primer mes, teniendo al cuidador como único individuo para formar vínculos y socializar.	
<b>Comentarios:</b> Criado en situación de bioterio durante el primer mes de vida.			

### 4.3.2 METODO

#### **Procedimientos para el nacimiento.**

Con el objetivo de igualar las condiciones de nacimiento de la mayoría de las crías en poblaciones de PNH destinados a la investigación y evitar partos nocturnos, se realizaron cirugías cesáreas para la obtención de los productos. Solo una de las crías nació vía vaginal en un parto nocturno y después de haber sufrido abandono y maltrato por parte de la tropa, fue rescatada para su crianza artificial. La cirugía cesárea puede dividirse para fines prácticos en tres distintos periodos:

*Periodo preoperatorio.* Consiste en la preparación del animal para ser sometido a la cirugía, este periodo comienza varias horas antes de la cirugía, ya que es necesario procurar ciertas características en el animal como un ayuno de al menos unas ocho horas y una excelente hidratación preferentemente con agua glucosada, ya que la pérdida de sangre durante la cirugía puede ser considerable.

Debe de contarse con un último ultrasonido para identificar la posición del producto. Durante la preparación, la hembra es canalizada con un catéter del número 22 en la vena cefálica para la administración de solución glucosada al 5% (50 ml). El manejo durante el periodo preoperatorio se realiza bajo contención físico-química utilizando tiletamina-zolacepam, una vez que el animal pasa de la sala de preparación al quirófano, se utiliza una mascarilla pediátrica para administrar sevofluorano más oxígeno al 4% y posteriormente realizar la intubación endotraqueal utilizando un laringoscopio pediátrico y una sonda del número 3.5 continuando con la administración de la anestesia inhalada con una concentración del 2% para su mantenimiento. (Tabla 4.1)

Una vez intubado el animal, se coloca la placa del electrocauterio con gel conductor debajo del animal a la altura de la zona lumbar previamente rasurada, se colocan entonces los electrodos para frecuencia cardiaca, respiratoria y temperatura corporal al igual que los campos quirúrgicos y el papel adhesivo parafinado sobre la zona a incidir previa limpieza y embrocado.

*Periodo Transoperatorio.* El periodo transoperatorio comienza al realizar la primera incisión sobre piel con electrocauterio (30 Volts), posteriormente se incide en músculo y tejidos grasos para colocar un separador que permitirá localizar el útero y reconocer la ubicación y posición del producto con apoyo de ultrasonidos anteriores.

Una vez detectada la posición del producto se realizan incisiones en el útero y la placenta, procediendo a extraer el producto y cortar el cordón umbilical para separar el producto que será inmediatamente atendido. Se aplica un mililitro de oxitocina por vía intravenosa, mientras tanto el útero, los tejidos musculares, grasos y la piel son suturados mientras la concentración del sevofluorano que durante la intervención quirúrgica se mantiene en 2%, se disminuye poco a poco hasta llegar a un 0% retirando la administración de sevofluorano pero continuando la administración de oxígeno para la recuperación de la hembra. (Tabla 4.1)

*Periodo Postoperatorio.* Una vez detenido el suministro de anestesia se realiza el vendaje de la zona quirúrgica (región abdominal) continuando la administración de oxígeno. Se procede a retirar la cánula endotraqueal, revisando que estén presentes los reflejos, palpebral, deglutorio y podal, se suspende la monitorización, retirando los electrodos y la oximetría, se retira la venoclisis, y ya restablecidas las hembras (30 minutos aprox.) se colocan en jaulas individuales.

Posteriormente a la cirugía, las hembras tienen un tratamiento a base de antibióticos, analgésicos y anti inflamatorios durante 7 días, lo que no influye sobre las crías ya que su alimentación se basa en lactación artificial. (Tabla 4.1)

Fármaco	Dosis	Indicaciones	Vía
Fármacos utilizados durante la cirugía			
Tiletamina Zolacepam	3mg/kg	Contención e inducción de anestesia	IM
Sevofluorano + O2	2%	Mantenimiento de la anestesia	Inh.
Cefalotina	22mg/kg	Antibiótico de amplio espectro	IM /LA
Oxitocina	1 ml	Contracción y regresión del útero	IV
Fármacos utilizados en Tx. Postoperatorio			
Metamizol sódico	70 mg. 3 días	Analgésico	IM
Cefalotina	22mg/kg. 3 días	Antibiótico de amplio espectro	IM

**Tabla 4.1 Fármacos utilizados durante la cirugía y posteriormente a ella.**

Inmediatamente después de haberse cortado el cordón umbilical, el producto es recibido por el médico veterinario y un pediatra para su limpieza y reanimación, debe colocarse sobre gasas calientes que se cambian conforme se enfrían para mantener la temperatura corporal de la madre mientras se retiran fluidos de la nariz y la boca, de ser necesario se utiliza una cánula o sonda (K32). Mediante una mascarilla pediátrica se suministra oxígeno al producto mientras la frecuencia cardiaca, respiratoria y temperatura son registradas.

Una vez que el producto respira por sí solo y que abre los ojos se evalúa mediante la prueba de Apgar modificada para PNH (Ruphental 1979)<sup>40</sup> (Cuadro 4.2), para posteriormente suturar el cordón umbilical. Por un periodo de 10 a 15 minutos se continúa con la administración de oxígeno.

	Apgar modificado para PNH.		Ruphental 1979.
	0	1	2
F. Cardíaca	-	1-150	>150
F. Respiratoria	-	<60	>60
Tono muscular	-	Algo	Flexión
Actividad	-	Pasivo	Activo
Color	Gris	Poco gris	Rosado
T° Rectal (°C)	<27	27-32	>32

**Cuadro 4.2 Prueba de Apgar modificada para PNH<sup>40</sup>.**

### **Alojamiento y nutrición.**

Para las madres se utilizaron jaulas individuales para primates no humanos individuales durante los periodos pre y post operatorios. Durante la primera semana de vida, las tres crías se mantuvieron en incubadora con una temperatura de 37°C, posteriormente se alojaron de diferente manera para cada caso, los monos 1 y 2 se alojaron juntos para su crianza artificial en casa mientras que el mono 3 se alojó en una jaula dentro de una sala especial para recién nacidos, con temperatura y ventilación controladas en el bioterio del área de investigación en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Se utilizó una jaula de acero inoxidable con una medida de 60cm de ancho por 90cm de largo, y una altura de 40cm; se colocaron cobijas y pañales de tela en una esquina de la jaula para abrigar a la cría, debajo de la jaula se contaba con charolas con viruta estéril para la recolección de desechos.

Las madres se alimentaron de 3 a 4 veces al día con alimento pelletizado especial para primates no humanos con un contenido proteico del 20%, en el caso de los productos, la lactación se realizó de forma manual cada 2 hrs. en la primera semana, cada 3 hrs. durante la segunda semana, y cada 4 hrs. en las dos últimas semanas, utilizando un biberón o gotero y una fórmula láctea comercial (Enfamil con hierro para prematuros) y procurando que la fórmula ya preparada se encontrara tibia.

Esta fórmula contiene vitaminas como: A, D, E, C, ácido fólico, tiamina, riboflavina, Niacina, Vitamina B6, B12, Biotina, Acido Pantoténico, Vitamina K, Colina e Inositol; y minerales como: Calcio, Yodo, Fósforo, Hierro, Magnesio, Zinc, Cobre, Manganeso, Sodio, Potasio, entre otros (Cuadro 4.3).

Energía	490 Kcal
Proteína	14.5 g
Grasa	24.7 g
Carbohidratos	54.9 g
Minerales	3.1 g

**Cuadro 4.3 Contenido nutricional de la fórmula.**

Con el objetivo de llevar un orden sobre los eventos ocurridos en el transcurso del primer mes de vida de cada una de las crías, se elaboraron bitácoras en donde se registraron datos sobre la alimentación como la frecuencia, cantidad, duración y tipo de succión, la frecuencia y características de las evacuaciones, el estado funcional predominante durante el día y los periodos de sueño, así como nuevas habilidades adquiridas, nuevas conductas y la aplicación de las pruebas.

### 4.3.3 INSTRUMENTOS

#### Seguimiento del crecimiento.

Uno de los factores que pueden verse comprometidos en las crías en situación de riesgo es el de presentar retrasos en el crecimiento; además de un seguimiento ecográfico del crecimiento de las crías durante el periodo gestacional, se realizó un seguimiento del crecimiento en los RN. Para ello se utilizaron dos diferentes técnicas: medición somatométrica y evolución en la dentición.

La observación de la dentición se realizó diariamente y preferentemente mientras se realizaba otra maniobra en el RN; para la anotación de los datos en las bitácoras correspondientes a cada individuo, se utilizaron la clasificación y las 3 etapas en la evolución dental establecidas por Gerald C. Ruppenthal y Gene P. Sackett en la segunda edición del Manual para Técnicos e Investigadores del Centro Regional de Investigación Primatológica en la Universidad de Washington<sup>41</sup>. (Ver figuras 4.1, 4.2)

Este manual utiliza la siguiente clasificación para los dientes:

- A – Incisivos Centrales
- B – Incisivos Laterales
- C – Caninos
- D – Primer Molar
- E – Segundo Molar

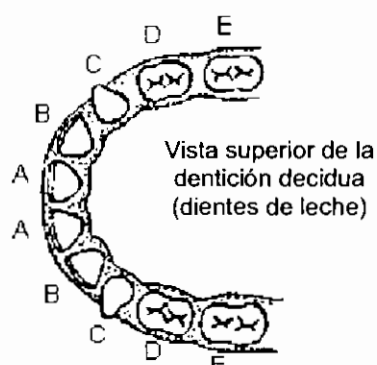


Figura 4.1 Clasificación de los dientes

Usualmente, la erupción de los dientes sigue esta orden, sin embargo, en ocasiones en algunos individuos aparecen primero los primeros molares y posteriormente los caninos. De esta manera es como se observan los dientes cuando se ha completado su erupción (fig. 2).



**Fig. 4.2 Erupción de las piezas dentales**

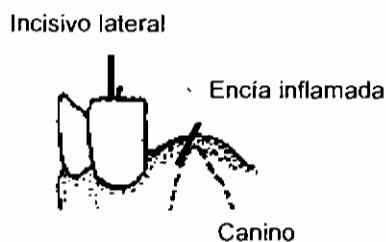
Cada uno de estos tres cumple con las siguientes tres etapas, sin embargo, se mencionarán solo los incisivos y caninos, ya que son los que pueden presentarse en el primer mes de vida.

### **ETAPA 1**

Durante la primera etapa, se observa una hinchazón de la encía en la región del diente, que puede verse enrojecida, elevada e inflamada, se presenta de igual manera para dientes incisivos o caninos. (fig. 3 A y B)



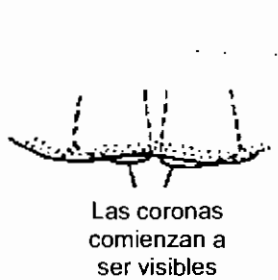
**Fig. 4.3A Etapa 1 Incisivos**



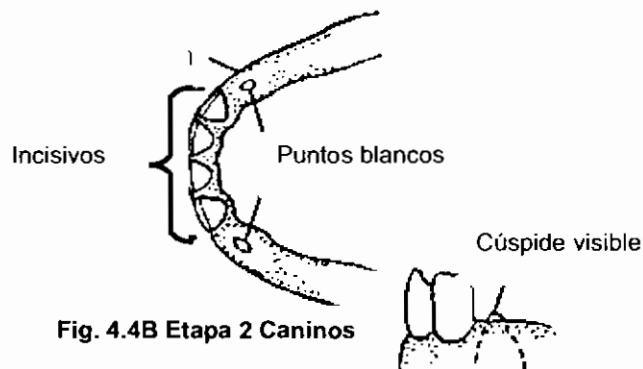
**Fig. 4.3B Etapa 1 Caninos**

## ETAPA 2

Se considera que un diente ha alcanzado la segunda etapa cuando comienza a ser visible y se rompe la encía. En el caso de los incisivos puede observarse como las puntas del diente comienzan a romper la encía haciéndose visibles. (fig. 4 A) Los caninos aunque no rompen la encía en esta etapa se observan como pequeñas marcas blancas en el espacio que corresponde a su crecimiento. (fig. 4 B)



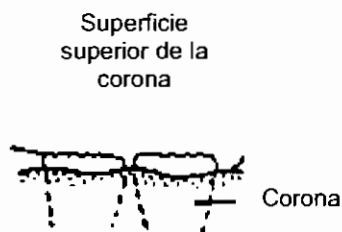
**Fig. 4.4A Etapa 2 Incisivos**



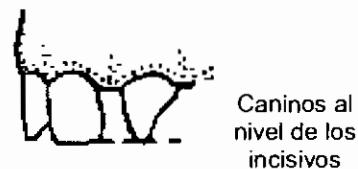
**Fig. 4.4B Etapa 2 Caninos**

## ETAPA 3

Los incisivos alcanzan la tercera etapa cuando se puede ver por completo la superficie superior del diente, sin embargo no es ni la mitad del tamaño completo lo que puede observarse (fig. 5 A). Los caninos alcanzan la tercera etapa cuando alcanzan el nivel de los caninos una vez que estos completaron su erupción. (fig. 5 B)



**Fig. 4.5A Etapa 3 Incisivos**

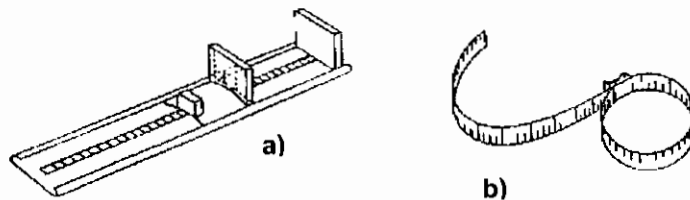


**Fig. 4.5B Etapa 3 Caninos**

Paralelamente a las observaciones de la dentición y con ayuda de una cinta métrica, un vernier y un antropómetro (fig.6) se realizarán mediciones somatométricas de manera semanal teniendo en cuenta los siguientes puntos:

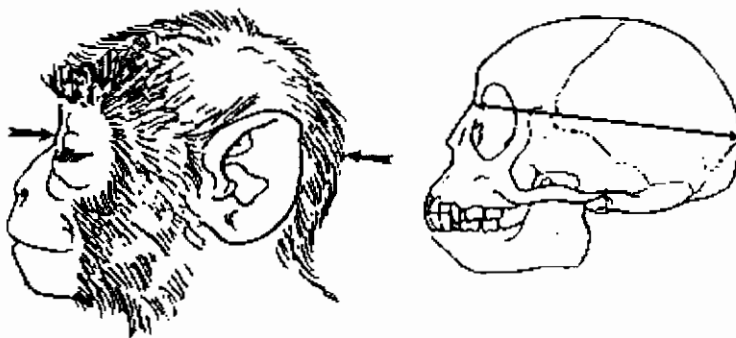
- Perímetro craneal.
- Perímetro occipito-frontal
- Longitud hasta la base de la cola
- Longitud cráneo caudal
- Longitud de húmero
- Longitud de radio
- Longitud de mano
- Longitud de fémur
- Longitud de tibia
- Longitud de pata

Ver figura 7 para mediciones somatométricas.

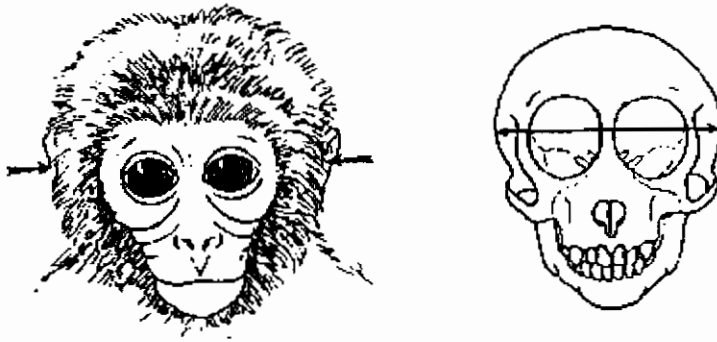


**Fig. 4.6 Instrumentos para mediciones somatométricas: Antropómetro (a) y cinta métrica (b).**

**Fig. 4.7 Mediciones somatométricas:**



**a) Perímetro occipito-frontal.**



**b) Diámetro biparietal.**



**c) Longitud de mano.**

Los datos relativos a la talla, peso, estado fisiológico, periodos de sueño, evolución en el crecimiento y dentición junto con el comportamiento, se observaron diariamente para los tres casos y se registraron en bitácoras individuales durante el primer mes de vida

### **Aplicación de la escala de neurodesarrollo.**

La escala de neurodesarrollo SNAP con una duración de 20-30 minutos se aplicó a las 24 horas de nacido, y posteriormente cada tercer día con el objetivo de detectar de esta manera los cambios en el desarrollo que se da tan rápido en esta especie pero evitando al mismo tiempo que al realizar las maniobras diariamente se habituaran las conductas. La evaluación se realizó preferentemente entre comidas y dentro del mismo horario cada vez, los resultados se anotaron junto con la fecha y la identificación de cada sujeto en el formato de registro correspondiente. Los rangos para calificar los reactivos se basaron en escalas de 0 a 2 puntos en donde 0 correspondía a una conducta ausente o apenas visible, 1 a una conducta inicial pero sin consolidarse por completo y 2 a una conducta plena y esperada para cada maniobra. Cada reactivo contó con especificaciones para su calificación.

La prueba comenzó con el examinador sosteniendo al sujeto en un pañal de tela de la cintura hacia abajo, permitiendo a los brazos moverse libremente. Los reactivos para orientación se aplicaron primero, y consistían en respuestas de orientación visual y seguimiento hacia un juguete de plástico (cara de Mickey Mouse) y hacia el sonido de un chasquido de labios (simulando un mono) hecho por el examinador. Se registró el porcentaje de tiempo durante el cual la cría se mantuvo atenta, así como la duración de las miradas mientras orientaba al juguete o sonido. Para estos reactivos al igual que la mayoría dentro de la prueba, se consideró la primera ocasión en que se presenta una calificación de 2 como el momento en que se observa una maduración de la respuesta que busca el reactivo específico; si posteriormente se volvieron a presentar calificaciones de 1 o 0, se atribuyó al estado de control o irritabilidad de la cría durante la aplicación de la prueba. El lapso de atención dependía tanto del estado de control de la cría en cada fecha de aplicación, como de la pasividad propia del temperamento de cada una.

El tono muscular se evaluó en posición prona y supina, y se basó en la habilidad de la cría para mantener la cabeza levantada; también se valoró el tono muscular durante la flexión y extensión de los miembros relajados, y durante la contracción activa de los músculos. Posteriormente, se aplicaron el resto de los reactivos donde las funciones neuromotoras incluyeron rangos de tono muscular, coordinación, balance, temblores, velocidad de respuesta y actividad motora espontánea, los reactivos para reflejos fueron reacciones de enderezamiento, prensión, colocación, reflejo tónico del cuello, rotación, reflejo de Moro, y una medición de respuestas visuo – vestibulares.

Los rangos de temperamento incluyeron la intensidad de respuesta, consolabilidad, irritabilidad, temerosidad, y estrés ante limitaciones estaban basados en comportamientos observados durante la aplicación de las pruebas para orientación y actividad neuromotora, en donde el objetivo fue el de mantener a la cría en un estado tranquilo y alerta durante la aplicación de la secuencia de reactivos; el temperamento de las crías se monitoreó constantemente y el examinador podía intervenir para consolar a las crías cuando era necesario.

#### **Aplicación de potenciales provocados.**

Los potenciales provocados auditivos, visuales y somatosensoriales, se aplicaron a las crías en tres sesiones: una para cada tipo de prueba ya que debido al stress provocado en el animal, no pueden aplicarse todas las pruebas en un mismo día. Estos procedimientos se llevaron a cabo utilizando un equipo para potenciales provocados Viasis Healthcare Niccolet, en el Laboratorio de Neuroprotección del Instituto Nacional de Rehabilitación; siguiendo los procedimientos estandarizados por la IFCN<sup>46,47,48</sup> aunque con adaptaciones en cuanto al montaje de electrodos e intensidad de los estímulos para recién nacidos.

Al comenzar una sesión de pruebas electrofisiográficas se elaboró un registro con información básica de la cría como la fecha de nacimiento, peso y talla, estado fisiológico al momento de comenzar el estudio, identificación del neonato y comentarios importantes; también se registró la fecha, las características del equipo utilizado y el número de canales, el tiempo de registro así como la frecuencia y en su caso la intensidad del estímulo. Antes de realizar el registro, se contó con medidas somatométricas como perímetro cefálico, torácico, abdominal, así como la longitud de las extremidades superiores e inferiores.

El registro de los PPA se realizó mediante la estimulación de los oídos con "clicks" de polaridad en rarefacción y una intensidad de 70, 50 y 30 dB, con una duración de 0.1 milisegundo. Utilizando unos audífonos Telephonics, se liberaron los clicks mientras el oído contralateral al estimulado se enmascaraba con un ruido blanco de una intensidad de 20 dB por debajo de la intensidad explorada. La actividad eléctrica cerebral fue recogida por medio de electrodos de disco con cloruro de plata, colocados en las siguientes derivaciones según el sistema 10/20 internacional: Cz para el electrodo de referencia, Fpz para el electrodo de tierra y A1, A2, para la exploración de cada oído. Se mantuvo en el equipo una impedancia menor a 5 kilo-ohms, los filtros pasa banda fueron de 100 y 3000 Hertz, y la sensibilidad de 10  $\mu$ Volts.

Se promediaron en total 2000 estímulos replicando la respuesta por lo menos una vez para asegurar la reproductibilidad de los eventos.

Para el registro de los PPV se estimuló de frente cubriendo un ojo para registrar el otro y viceversa, posteriormente se estimularon ambos. El estímulo utilizado fué luz estroboscópica (flash), con una duración de 25 milisegundos y una velocidad de 1.0 Hz. La actividad eléctrica cerebral fue recogida por medio de electrodos de disco con cloruro de plata, colocados en las siguientes derivaciones según el sistema 10/20 internacional: Fpz para el electrodo de referencia, Oz para el electrodo de registro y mastoides para el electrodo de tierra.

Se mantuvo una impedancia menor a 5 kilo-ohms, y los filtros pasa banda fueron de 1 y 100 Hertz, la sensibilidad en el equipo fue de 50  $\mu$ Volts, y el tiempo de análisis de 250 milisegundos, promediando 50 estímulos para cada ojo y posteriormente ambos.

Para el registro de PPSS de nervio medio Nm, se colocaron electrodos en las siguientes derivaciones: pliegue del codo, punto Erb, cuello, C2 o C5, C7 o C5, columna cervical y C3 o C4, según el individuo y de acuerdo al sistema 10/20 internacional. El electrodo de tierra se colocó en mastoides. El electrodo de referencia se colocó en FPz. Para los PPSS de nervio tibial Nt, se colocaron los electrodos de registro en C5, L4-L5, T10-T12 y fosa popítea, con el electrodo de referencia en Cz o C3, C4 o Fz. El electrodo de tierra se colocó en mastoides o cresta iliaca. En ambos casos: nervio medio y tibial, se utilizó un estímulo con una velocidad de 3.1 Hz, un nivel de 4.5 mA, y una duración de 0.1 ms. El punto de aplicación del estímulo liberado por un electro estimulador es en el trayecto del nervio mediano en la línea media de la cara anterior de la muñeca (carpo) para los PPSS Nm, y en la porción distal del nervio tibial (tobillo) del lado explorado para los PPSS Nt.

## Capítulo 5

### Resultados

#### 5.1 Crecimiento y desarrollo.

Los datos de talla, peso, estado fisiológico, periodos de sueño, evolución en el crecimiento y dentición así como el comportamiento, que se observaron diariamente, se presentan en las siguientes tablas. La tabla 5.1 corresponde al peso en gramos de las crías al nacimiento y durante las primeras semanas de vida, La tabla 5.2 corresponde a la ganancia de peso semanal para cada cría.

**Tabla 5.1 Peso en gramos durante el primer mes de vida**

<b>Caso</b>	<b>Nacim.</b>	<b>Sem. 1</b>	<b>Sem. 2</b>	<b>Sem. 3</b>	<b>Sem. 4</b>
<b>1 RB</b>	380	340	335	396	460
<b>2 RA</b>	440	365	420	510	600
<b>3 RS</b>	425	464	485	519	626

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. Rango de normalidad al nacimiento: 400-550g para hembras a término (165 días).

Cabe recordar que sólo el mono 2 nació a término; por lo que el mono 1 no está fuera del rango de normalidad considerando que es prematuro por 14 días (duración total de  $165 \pm 7$  días). Se han reportado pesos de hasta 370g para hembras nacidas con una edad gestacional de 150 días<sup>15,42</sup>. A pesar de que el mono 3 también es prematuro por 6 días, no sale del rango de normalidad para hembras nacidas a término.

**Tabla 5.2 Ganancia de peso en gramos semanal**

Caso	Nacim.	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4
1 RB	380	-40	-5	+61	+64
2 RA	440	-75	+55	+90	+90
3 RS	425	+39	+21	+34	+107

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. Rango de normalidad al nacimiento: 400-550g para hembras a término (165±7 días).

Se observa durante la primera semana después del nacimiento en los monos 1 y 2 hay una baja de peso en las crías que aunque se ha reportado como normal para la especie<sup>54</sup>, puede deberse más al tipo de riesgo que presenta por lo menos para el mono 2. El mono 3 no presentó esta baja durante la primera semana. En las siguientes semanas la ganancia de peso para el mono 1 es notablemente más lenta que en los otros dos ya que incluso en la segunda semana continúa perdiendo peso, es hasta la tercera semana cuando logra recuperar e incluso superar su peso inicial haciendo constante esta ganancia para la semana 4. A pesar de que el mono 2 presentó una pérdida de más del 18% de su peso al nacimiento durante la primera semana, la ganancia que obtuvo para la segunda fue del 15% lo que le dio una rápida recuperación y una ganancia más proporcionada para las siguientes dos semanas. El mono 3 presentó ganancia de peso desde la primera semana incrementando hasta un 20% de la tercera a la cuarta.

En las tablas 5.3, 5.4, 5.5 y 5.6, puede observarse la evolución en el crecimiento de los incisivos, que fueron las únicas piezas dentales que se presentaron durante el primer mes de vida en el caso de los tres monos, utilizando las tres etapas establecidas por Gerald C. Ruppenthal y Gene P. Sackett en la segunda edición del Manual para Técnicos e Investigadores del Centro Regional de Investigación Primatológica en la Universidad de Washington<sup>41</sup>.

**Tabla 5.3 Evolución en la dentición de los incisivos centrales superiores.**

Incisivos Centrales Superiores (días de vida)							
Izq.	RB 1	RA 2	RS 3	Der.	RB 1	RA 2	RS 3
<b>E1</b>	20	10	14	<b>E1</b>	21	7	13
<b>E2</b>	23	13	15	<b>E2</b>	25	9	14
<b>E3</b>	25	14	17	<b>E3</b>	28	12	16

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. E1, E2, E3, Etapas en la evolución dental según Ruphental y Sackett<sup>41</sup>. Los números representan los días a partir del nacimiento.

**Tabla 5.4 Evolución en la dentición de los incisivos centrales inferiores.**

Incisivos Centrales inferiores (días de vida)							
Izq.	RB 1	RA 2	RS 3	Der.	RB 1	RA 2	RS 3
<b>E1</b>	23	8	11	<b>E1</b>	25	12	12
<b>E2</b>	28	9	14	<b>E2</b>	28	13	14
<b>E3</b>	30	14	17	<b>E3</b>	30	16	18

\* Izq. Izquierdo, Der. Derecho. RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. E1, E2, E3, Etapas en la evolución dental según Ruphental y Sackett<sup>41</sup>. Los números representan los días a partir del nacimiento.

**Tabla 5.5 Evolución en la dentición de los incisivos laterales superiores.**

Incisivos Laterales inferiores (días de vida)							
Izq.	RB 1	RA 2	RS 3	Der.	RB 1	RA 2	RS 3
<b>E1</b>	32	19	24	<b>E1</b>	29	22	21
<b>E2</b>	34	22	28	<b>E2</b>	33	26	25
<b>E3</b>	39	29	31	<b>E3</b>	38	31	30

\* Izq. Izquierdo, Der. Derecho. RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. E1, E2, E3, Etapas en la evolución dental según Ruphental y Sackett<sup>41</sup>. Los números representan los días a partir del nacimiento.

**Tabla 5.6 Evolución en la dentición de los incisivos laterales inferiores.**

Incisivos Laterales inferiores (días de vida)							
Izq.	RB 1	RA 2	RS 3	Der.	RB 1	RA 2	RS 3
<b>E1</b>	26	13	13	<b>E1</b>	27	12	14
<b>E2</b>	29	16	14	<b>E2</b>	29	15	15
<b>E3</b>	32	20	17	<b>E3</b>	32	18	18

\* Izq. Izquierdo, Der. Derecho. RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. E1, E2, E3, Etapas en la evolución dental según Rupenthal y Sackett<sup>41</sup>. Los números representan los días a partir del nacimiento.

En estas tablas se observa que el mono 2 fue el primero en presentar las piezas dentales halladas durante el primer mes de vida, mismas que posteriormente se presentaron en el mono 3 seguido del mono 1. En cuanto a cada una de las etapas de la evolución de la dentición, establecidas por Rupenthal y Sackett<sup>41</sup>, no existen parámetros de normalidad que las utilicen aunque Schultz ha reportado una secuencia para la aparición de las piezas dentales en donde se sigue este orden: 1. Incisivos centrales inferiores, 2. Incisivos centrales superiores, 3. Incisivos laterales inferiores, 4. Incisivos laterales superiores<sup>15</sup>. No todos los reportes coinciden con este orden, sobretodo porque es necesario un control absoluto sobre la edad gestacional del animal, y las observaciones deben hacerse diariamente. En el caso de este estudio, únicamente el mono 3 cumple con esta secuencia; sin embargo, al menos entre estas tres crías podemos observar una semejanza en el momento de la aparición de cada etapa de la dentición.

Habiendo registrado el crecimiento y registrado los datos relativos al comportamiento de las crías, durante los periodos de juego y observación, así como dentro de la aplicación de la escala SNAP, se observó la aparición de nuevas habilidades durante el primer mes y medio de vida que se pueden observar resumidas en la tabla 5.6.

**Tabla 5.6 Habilidades observadas durante el primer mes y medio de vida.**

<b>HABILIDAD</b>	<b>RB 1</b>	<b>RA 2</b>	<b>RS 3</b>
Alcanzar	6 días	7 días	7 días
Alcanzar y asir	7 días	8 días	8 días
Locomoción	6 días	4 días	4 días
Locom. coordinada	10 días	9 días	9 días
Trepar y colgarse	1 mes	13 días	13 días
Motricidad fina	17 días	11 días	13 días
Colgarse y avanzar	1 mes 8 días	1 mes	29 días
Transportar objetos	1 mes 10 días	1 mes	1 mes
Quedarse sentado	28 días	20 días	13 días
Saltar a distancia	1 mes	23 días	26 días
Pararse	1 mes 10 días	1 mes 4 días	21 días
Mordida de defensa	1 mes 6 días	1 mes	1 mes 15 días
Sonidos Guturales	13 días	15 días	17 días

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. Los números representan los días a partir del nacimiento en que comienza a aparecer la conducta.

En la tabla 5.6, puede observarse una clara diferencia en el momento en el que se observan nuevas habilidades entre los tres monos. El mono 1 presenta retrasos en las habilidades relativas al área motora como locomoción, motricidad, trepamiento y traslado, lo que se observa muy relacionado con el tipo de riesgo con el que cuenta al haber sido sometido a cirugía intrauterina además de la inmadurez que representan 14 días de prematuridad, lo que también se refleja en áreas más cognitivas como quedarse sentado y pararse sin ayuda o la emisión de sonidos guturales y morder como defensa. Sin embargo, al ser este mono probablemente el que más atención recibió por parte del cuidador debido a los constantes monitoreos y curaciones, presentó algunas habilidades más dirigidas como alcanzar y asir incluso antes que los otros dos monos.

Por otro lado, el mono 2 nacido a término y el mono 3 con 6 días de prematuridad presentaron la mayoría de las habilidades al mismo tiempo, el aislamiento en el que fue criado el mono 3 le proporcionó mayor independencia para desarrollar las áreas de traslado y quedarse sentado o parado mientras que le retrasaba en las de sonidos guturales y morder como defensa.

## 5.2 Resultados SNAP.

La escala del seguimiento del neurodesarrollo SNAP, se calificó en rangos de 0 a 2, en donde 0 corresponde a una conducta ausente o apenas visible, 1 a una conducta inicial pero sin consolidarse por completo y 2 a una conducta plena y esperada para cada maniobra. Cada reactivo cuenta con especificaciones para su calificación. Sin embargo, para las áreas de irritabilidad, actividad y algunos de los reactivos individuales en la prueba, no siguieron este orden ascendente en el rango de calificación por lo que los resultados obtenidos para estas áreas se analizaron por separado. En la tabla 5.7, se observa que los monos 1 y 3 comenzaban a presentar conductas de orientación y seguimiento visual desde el primer día obteniendo una calificación de 2 alrededor del quinto y sexto día, mientras que el mono 2 apenas comenzó a presentarlas al cuarto día obteniendo la primera calificación de 2 el día ocho. La duración de las miradas en los tres casos se presentó con mayores calificaciones durante los primeros días ya que las crías no se distraen con la misma facilidad con la que lo hacen más adelante.

**Tabla 5.7 Resultados de los reactivos para el área de orientación.**

<b>Orientación</b>	<b>Mono 1 RB</b>					<b>Mono 2 RA</b>					<b>Mono 3 RS</b>				
Edad en días después del nacimiento	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
Orientación Visual	2	1	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Seguimiento Visual	1	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	1	1	2
Duración miradas	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Lapso de atención	1	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social.

En la tabla 5.8 se observa que el mono 1, tardó mucho más en madurar las respuestas de los reactivos de tono, presentando su primera calificación de 2 en el día 13 en posición prona y en el día 16 para posición supina. Los otros dos monos, presentaron las primeras calificaciones de 2 durante los primeros 7 días. Por otro lado, para el caso del enderezamiento laberíntico, el mono 1 tardó diez días en presentar por primera vez la conducta, mientras que el mono tres la presentaba desde el tercer día alcanzando la calificación de 2 al día 5. En el mono 2 no se pudo observar la conducta debido a la autosucción (chuparse el dedo) que la cría presentaba manteniendo siempre la cabeza y un brazo apretados contra el pecho.

**Tabla 5. 8 Reactivos para el área de maduración motora.**

<b>Maduración motora</b>	<b>Mono 1 RB</b>					<b>Mono 2 RA</b>					<b>Mono 3 RS</b>				
Edad en días después del nacimiento	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
Tono en prona	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Tono en supina	1	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Coordinación	0	1	2	2	2	0	1	2	2	2	1	2	2	2	2
Vel. de respuesta	2	2	2	2	2	0	1	2	2	2	1	2	1	2	2
End. Laberíntico	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	2	2

\* **RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. Los números representan los días a partir del nacimiento.**

En cuanto al área de actividad, el mono 2 no dispuso de los cuatro miembros para realizar una locomoción cuadrúpeda por estar succionando su dedo; por lo mismo, se mostró pasivo durante más tiempo que las otras crías. En cuanto a la coordinación o calidad de los movimientos, fue notable una diferencia del mono 3 respecto a los otros dos.

**Tabla 5.9 Reactivos para el área de actividad**

<b>Actividad</b>	<b>Mono 1 RB</b>					<b>Mono 2 RA</b>					<b>Mono 3 RS</b>				
Edad en días después del nacimiento	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
Actividad motora	1	2	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	0	2
Coordinación	0	1	1	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	2
Locomoción	0	2	1	2	2	1	1	0	2	2	1	2	2	1	2
Pasividad	1	1	2	0	0	1	1	2	0	0	1	1	0	2	0

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. Los números representan los días a partir del nacimiento.

En la tabla 5.10 se presentan los datos relativos a los reactivos individuales en donde el mono 1 mostró un ligero retraso de uno o dos días en los reactivos relativos al grado de pasividad y el estado de control (temblores, vocalizaciones, autoconsuelo) durante los primeros días. El mono 2 presentó problemas en dos áreas: la relacionada con la visión (coordinación ojo-mano) y en aquellos reactivos que involucran el uso de las manos debido a la autosucción (enderezamiento del cuerpo, motricidad fina, mantenimiento del balance y estrés ante limitaciones). Por el contrario, el mono 3, no mostró dificultades para ninguno de los reactivos individuales.

**Tabla 5.10 Reactivos individuales.**

Reactivos individuales	Mono 1 RB					Mono 2 RA					Mono 3 RS				
	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
Edad en días después del nacimiento	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
Alcanzar y asir	1	2	2	2	2	0	2*	2	2	2	2	2	2	2	2
Sobresalto ante estímulo	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
Orientación audit.	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Respuesta táctil	1	2	2	0	1	2	2	0	2	2	0	2	2	1	2
Respuesta Galant	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	2	1	2	2
Prensión palmar	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	1	2
Enderezam Cuerpo	0	2	2	2	2	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2
Tracción a sentado	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
Intensidad de resp.	2	1	2	1	2	0	1	1	1	2	2	1	2	1	2
Resp. Vestibulovisual	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Temblores	0	0	2	0	0	1	2	0	2	2	2	2	2	1	1
Vocalizaciones	0	1	0	2	2	0	0	0	1	2	3	4	2	2	3
Autoconsuelo	1	1	2	1	2	0	1	0	2	2	2	0	0	1	1
Motricidad fina	0	0	1	2	2	0	1	2	2	2	1	2	2	2	2
Temerosidad	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Autosucción	0	1	0	1	0	2	2	2	1	2	1	0	0	0	0
Mant. del balance	2	1	2	2	2	0	1	1	2	2	1	2	2	2	2
Rango movimiento	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Poder activo	1	2	2	2	2	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2
R. de colocación	0	1	1	1	2	0	1	1	2	2	1	2	2	2	2
R. de paracaídas	1	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2	0	2	2	2
Rot. tónica cuerpo/cab.	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Reflejo de Moro	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	0	2	2
Stress ante limit.	0	2	0	2	2	0	2	0	2	2	1	2	0	1	2
Hociqueo	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	1	0	2

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. Los números representan los días a partir del nacimiento.

En la tabla 5.11 se muestran los resultados correspondientes a los reactivos del área de estado de control que respondieron generalmente al estado funcional predominante durante la aplicación de la prueba en los tres casos. A medida que pasa el tiempo, las crías están mas alertas y por lo tanto se vuelven mas irritables e intolerables a la prueba; sin embargo, el autocontrol y la consolabilidad también van mejorando haciendo que el estado funcional varíe, el mono 2 por ejemplo utilizaba la autosucción como una forma de autoconsuelo, por lo que difícilmente se observó extremadamente agitado (Edo. Funcional 2).

**Tabla 5.11 Reactivos para el área de estado de control.**

<b>Estado de control</b>	<b>Mono 1 RB</b>					<b>Mono 2 RA</b>					<b>Mono 3 RS</b>				
<b>Edad en días después del nacimiento</b>	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
<b>Irritabilidad</b>	0	0	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0
<b>Consolabilidad</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1	2
<b>Forcejeo</b>	2	2	2	1	2	1	1	0	1	1	1	2	2	1	2
<b>Edo. Predominante</b>	2	1	2	1	2	1	1	0	1	2	1	2	1	1	2

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social. Los números representan los días a partir del nacimiento.

### 5.3 Resultados de los potenciales provocados.

Se carece de valores normales de referencia en monos Rhesus para potenciales provocados, sin embargo, en el caso de PPV al observarse presentes todas las ondas que en la bibliografía se reportan, se puede concluir que en todos los monos la vía visual estaba íntegra<sup>49,50</sup> En el mono 2, se observaron latencias más alargadas a partir de P1 lo que posiblemente implique alguna disfunción en la corteza visual primaria (mono con trauma craneoencefálico).

**Tabla 5.12 Latencias para Potenciales Provocados Visuales.**

PPV Latencias		N1	P1	N2
<b>Mono 1 RB</b>	Ambos ojos	75.50	97.80	124.00
	Ojo izquierdo	82.50	100.00	119.00
	Ojo derecho	81.50	105.00	131.00
<b>Mono 2 RA</b>	Ambos ojos	74.30	109.00	127.00
	Ojo izquierdo	78.30	129.00	151.00
	Ojo derecho	78.50	137.00	157.00
<b>Mono 3 RS</b>	Ambos ojos	65.00	81.39	97.80
	Ojo izquierdo	74.30	82.30	98.50
	Ojo derecho	73.00	81.50	105.00

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social.

En el caso de los PPA, por los resultados obtenidos en los monos 2 y 3 el mono 3 presentó latencias más alargadas y las ondas no fueron tan constantes como en el mono 2; por lo que se puede pensar que aunque en ambos monos las vías se encuentran íntegras y tienen audición normal, el mono 3 al ser prematuro muestra datos de inmadurez neurofisiológica<sup>49</sup> en comparación con el mono 2 nacido a término. Debido a problemas técnicos y de disponibilidad del equipo para PP, no pudieron obtenerse valores para el Mono 1.

**Tabla 5.13 Latencias para Potenciales Provocados Auditivos.**

PPA Latencias		Derecho			Izquierdo		
		30	50	70	30	50	70
<b>Mono 1</b>	Onda I	-	-	-	-	-	-
	Onda II	-	-	-	-	-	-
	Onda III	-	-	-	-	-	-
	Onda IV	-	-	-	-	-	-
	Onda V	-	-	-	-	-	-
<b>Mono 2</b>	Onda I	2.08	1.91	1.65	2.60	2.17	1.86
	Onda II	3.64	3.12	2.77	3.64	3.03	2.85
	Onda III	4.51	3.64	3.64	-	3.73	3.84
	Onda IV	5.55	5.02	4.86	5.64	4.94	4.80
	Onda V	6.07	5.54	5.38	-	-	5.37
<b>Mono 3</b>	Onda I	-	3.01	2.66	-	3.24	3.12
	Onda II	5.20	4.62	4.39	4.86	4.39	4.05
	Onda III	-	-	5.20	-	-	4.97
	Onda IV	-	7.17	6.59	-	-	7.63
	Onda V	-	-	-	-	-	-

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social.

Como puede observarse en la tabla 5.14 referente a PPSS, en el mono 2 nacido a término la onda P1 fue constante lo que indica que la vía somatosensorial de miembros inferiores estaba íntegra. Por lo contrario, en el caso del mono 1 con una lesión medular, en primer lugar no se observa respuesta en toda la vía por lo que al parecer la lesión si afectó la funcionalidad de esta, encontrándose latencias alargadas en la zona lumbar en comparación con el mono 2; además, a nivel torácico no se observa respuesta a la estimulación izquierda, lo que nos hace pensar que la lesión fue más severa de ese lado. Así mismo, podemos observar que la lesión es medular, ya que a nivel de corteza las latencias son muy similares al mono no lesionado.

El ligero alargamiento que observamos en corteza, podría deberse a la misma lesión que evita a la señal llegar a tiempo. Debido a problemas técnicos y de disponibilidad del equipo para PP, no pudieron obtenerse valores para PPSS en el Mono 3.

**Tabla 5.14 Latencias para Potenciales Provocados Somatosensoriales.**

<b>PPSS Latencias P1 (nervio tibial)</b>		<b>Derecho</b>	<b>Izquierdo</b>
<b>Mono 1 RB</b>	Corteza (C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> )	-	-
	Torácicas	12.10	12.50
	Lumbar	14.70	0
	Hueco Popíteleo	19.40	19.80
<b>Mono 2 RA</b>	Corteza (C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> )	5.58	5.72
	Torácicas	10.40	10.10
	Lumbar	14.50	14.40
	Hueco Popíteleo	18.50	19.00
<b>Mono 3 RS</b>	Corteza (C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> )	-	-
	Torácicas	-	-
	Lumbar	-	-
	Hueco Popíteleo	-	-

\* RB riesgo biológico, RA riesgo por abandono, RS riesgo social.

Se consideraron únicamente las latencias en los resultados ya que las amplitudes son variables en potenciales tempranos<sup>49,52</sup>.

## Capítulo 6

### Discusión y conclusiones

#### 6.1 Discusión.

Durante este trabajo se llevó a cabo el monitoreo del desarrollo de tres crías de monos Rhesus con diferentes tipos de riesgo neurológico, lo que permitió la observación de todas las variables que requieren ser consideradas para un estudio longitudinal como lo es el desarrollo.

Dentro de cada uno de los tipos de riesgo en este estudio de casos, se ven involucrados diferentes factores que pueden comprometer de manera directa o indirecta el neurodesarrollo de las crías.

En las poblaciones de PNH en cautiverio y con fines de investigación, son comunes las gestaciones de riesgo por infecciones, traumatismos, factores estresores, malformaciones congénitas y cirugías experimentales. Este es el caso del mono 1, que representa un alto grado de riesgo por haber sido una cría sometida a una cirugía intrauterina; las posibles lesiones provocadas durante la intervención y el hecho de que la madre haya tenido constantes monitoreos ecográficos durante la gestación, implica el uso de fármacos anestésicos como la tiletamina-zolacepam y el sevoflurano además de analgésicos y antibióticos suministrados en el periodo postoperatorio que pueden traspasar la barrera placentaria y tener un impacto sobre el desarrollo del producto<sup>27</sup>. Al terminar el periodo gestacional, se obtuvo la cría por cirugía cesárea lo que implica nuevamente el uso de los fármacos mencionados anteriormente además de ser un producto prematuro por 14 días por lo que obtuvo en una escala de 0-2 una calificación de 1 para la prueba de APGAR para PNH a los 10 minutos a partir del nacimiento.<sup>40</sup> El sistema de crianza para este mono fue artificial en casa y socializando con otra cría a partir de la edad de una semana.

Por otro lado, algunos estudios se ha observado que además de los casos donde hay productos discapacitados o lesionados, tanto las madres primíparas como las de un nivel jerárquico bajo, muestran altos índices de abandono hacia sus crías. El caso de las madres subordinadas al parecer encuentra su razón en la inversión energética que la crianza implica, el cargar, alimentar, y ofrecer contacto ventro-ventral a la cría implica un gran desgaste para la madre de baja jerarquía que aún antes de la gestación cuenta ya con altas evidencias de estrés psicológico<sup>32</sup>. El mono 2, nació vía vaginal con una edad gestacional de 25 semanas de y sin complicaciones, momentos después del nacimiento y ante el rechazo de una madre primeriza, sufrió dos caídas en las que se golpeó la cabeza y fue maltratada por los demás monos en la tropa lo que le costó un choque hipoglucémico, del cual tardó aproximadamente 40 minutos en recuperar la temperatura normal y aproximadamente 2 horas en que el personal pudiera estabilizarla, obteniendo para entonces en escala de 0-2, una calificación de 1 en la prueba APGAR para PNH. Como consecuencia a las caídas, el mono 2 presentó una contusión izquierda de la cabeza, edema y hematoma en párpado izquierdo que durante 2 días le cerraba casi por completo el ojo dificultando la visión. Este mono fue criado en casa socializando desde el primer día con otra cría.

Cuando en estas poblaciones se presentan situaciones de abandono, en algunas ocasiones otras hembras dentro de la tropa adoptan a las crías permitiendo que estas se desarrollen de manera normal<sup>13,32</sup>, pero en otros casos, las crías son rescatadas para su crianza artificial. El mono 3 nació por medio de cirugía cesárea. El tipo de riesgo de este mono fue principalmente social, ya que creció sin la convivencia de otro individuo de su especie durante el primer mes, teniendo al cuidador como único individuo para formar vínculos y socializar.

Según los resultados de un estudio previo realizado en productos de la misma población utilizada en este trabajo<sup>42</sup>, y en relación a las tallas de las madres, ninguna de las tres crías presentó retrasos en el crecimiento intrauterino. Algunos estudios han reportado bajo peso al nacimiento en productos de madres sometidas a estrés durante la gestación<sup>10,28</sup>; sin embargo, en este estudio ninguna de las crías se encuentra fuera del rango de normalidad considerando su edad gestacional aún cuando el constante manejo para el monitoreo ecográfico ciertamente implica estrés sobre las madres a lo largo de la gestación. En cuanto a la ganancia de peso durante el primer mes de vida se observó en dos de las crías una baja durante la primera semana que se ha reportado como normal para crías de esta especie en cautiverio<sup>54</sup>.

En cuanto al seguimiento de la dentición, al analizar los resultados puede verse que los periodos de prematurez coinciden con la diferencia entre los monos 1 y 3 respecto al mono 2, al menos en el caso de los incisivos centrales. En relación a cada una de las etapas de la evolución de la dentición establecidas por Ruphenthal y Sackett<sup>41</sup>, podemos observar una semejanza en el momento de la aparición de cada una para los tres casos.

Según las observaciones acerca de las nuevas habilidades adquiridas por las crías y el momento de su aparición se piensa que algunas están relacionadas con la experiencia adquirida y el contacto con el medio ambiente y no por la edad gestacional por lo que los periodos de prematurez no tienen gran influencia sobre la adquisición de nuevas habilidades. Solo en el caso del mono 1 se nota un ligero retraso en la aparición de las conductas relativas al área motora como locomoción, motricidad, trepamiento y traslado, lo que se observa muy relacionado con el tipo de riesgo con el que cuenta al haber sido sometido a cirugía intrauterina, los 14 días de prematurez se reflejan en áreas más cognitivas como quedarse sentado y pararse sin ayuda o la emisión de sonidos guturales y morder como defensa. Al ser este mono probablemente el que más atención recibió por parte del cuidador debido a los constantes monitoreos y curaciones, presentó algunas habilidades más dirigidas como alcanzar y asir incluso antes que los otros dos monos.

Por otro lado, el mono 2 nacido a término y el mono 3 con 6 días de prematurez presentaron la mayoría de las habilidades al mismo tiempo, el aislamiento en el que fue criado el mono 3 le proporcionó mayor independencia para desarrollar las áreas de traslado y quedarse sentado o parado mientras que le retrasaba en las de sonidos guturales y morder como defensa. Esto coincide con la bibliografía en que los productos en situación de riesgo pueden llegar a alcanzar las mismas habilidades motoras y cognitivas que los sujetos control siempre y cuando hayan sido criados con los cuidados intensivos requeridos para neonatos de riesgo con monitoreos de 24 hrs<sup>13</sup>.

Al aplicar la prueba SNAP que evalúa el funcionamiento y la evolución madurativa del sistema nervioso, así como la integridad de las estructuras involucradas en el neurodesarrollo de las crías en cada maniobra, se permitió categorizar la conducta de las crías e inferir su organización. Para los resultados en el área de orientación, el caso del Mono 2 es importante debido al riesgo que presenta. Los efectos del trauma craneoencefálico se reflejaron en problemas visuales durante los primeros días: orientación, seguimiento visual, y coordinación ojo mano. En este caso estos problemas se superaron rápidamente al no estar relacionadas con la funcionalidad de la vía visual sino con el mismo edema que imposibilitaba la total apertura del ojo por lo que en cuanto este se redujo se corrigieron las conductas. Sin embargo, se ha reportado en experimentos de privación que la presencia de ciertos estímulos durante lapsos bien definidos en el desarrollo es decisiva para la evolución normal del sistema sensorial<sup>4</sup>.

En el área de maduración motora existe una relación más estrecha con los periodos de prematurez. El mono 1, con 14 días de prematurez, tardó casi una semana en madurar las respuestas de los reactivos de tono, aunque la velocidad de respuesta fue muy buena desde el principio, para enderezamiento laberíntico tardó diez días en presentar por primera vez la conducta, mientras que el mono 3 la presentaba desde el tercer día alcanzando la calificación de 2 al día 5.

El caso del mono 2 es diferente ya que no se pudo observar la conducta pero no por una falta de maduración motora sino debido a la autosucción (chuparse el dedo) que la cría presentaba manteniendo siempre la cabeza y un brazo apretados contra el pecho. La calidad de la locomoción se ve mermada en el mono 2 debido a que este no disponía de los 4 miembros para realizar una locomoción cuadrúpeda correcta al mantener el dedo en su boca, por lo mismo, se mostraba más pasivo que las otras crías. En cuanto a la coordinación o calidad de los movimientos, fue notable una diferencia del mono 3 respecto a los otros dos, probablemente debido a una mayor independencia por parte del primero al haber sido criado en aislamiento, por lo que la mayor parte del tiempo en que mantuvo alerta, lo invertía en actividades de exploración mientras que los otros dos monos que fueron criados juntos, presentaban mayor cantidad de conductas de afiliación y contacto.

Las diferencias entre individuos para los resultados de los reactivos individuales, están relacionadas con el tipo de riesgo en cada una de las crías en donde el mono 1 mostró un ligero retraso de uno o dos días en los reactivos relativos al grado de pasividad y el estado de control (temblores, vocalizaciones, autoconsuelo) durante los primeros días. El mono 2 presentó problemas en dos áreas: la relacionada con la visión (coordinación ojo-mano) y en aquellos reactivos que involucran el uso de las manos debido a la autosucción (enderezamiento del cuerpo, motricidad fina, mantenimiento del balance y estrés ante limitaciones). El estrés prenatal ocasiona según algunos estudios productos muy irritables y difíciles de consolar<sup>28</sup>, aunque los estados de control durante la aplicación de la prueba estaban generalmente relacionados con el estado funcional, el mono 1 fue el que se mostró más alterado y difícil de consolar durante el primer mes.

A pesar de que no se cuenta con valores normales de referencia en monos Rhesus para potenciales provocados, se observa que en el caso de los PPV se encuentran presentes para todas las crías las ondas que en la bibliografía se reportan, por lo que se infiere que la vía visual estaba íntegra<sup>49,50</sup>

En el mono 2, se observaron latencias más alargadas a partir de P1 lo que posiblemente implique alguna disfunción en la corteza visual primaria (mono con trauma craneoencefálico).

En el caso de los PPA, el mono 3 presentó latencias más alargadas y las ondas no muy constantes por lo que se puede pensar que aunque en ambos monos las vías se encuentran íntegras con una audición normal, el mono 3 al ser prematuro muestra datos de inmadurez neurofisiológica<sup>49</sup> en comparación con el mono 2 nacido a término.

En cuanto a los PPSS en el mono 2 nacido a término la onda P1 fue constante lo que indica que la vía somatosensorial de miembros inferiores estaba íntegra. Por lo contrario, en el caso del mono 1 con una lesión medular, no se observa respuesta en toda la vía por lo que al parecer la lesión si afectó la funcionalidad de esta, encontrándose latencias alargadas en la zona lumbar en comparación con el mono 2. A nivel torácico no se observa respuesta a la estimulación izquierda, lo que sugiere que la lesión fue más severa de ese lado y meramente medular, ya que a nivel de corteza las latencias son muy similares al mono no lesionado. El ligero alargamiento que observamos en corteza, podría deberse a la misma lesión que evita a la señal llegar a tiempo

## **6.2 Conclusiones.**

La mayor parte de lo que se conoce acerca de los riesgos prenatales se ha logrado a través de la investigación con animales, que entre otras cosas ha demostrado que ciertos factores ambientales teratogénicos, en algunos casos tienen efecto y en otros ninguno. Es decir, que tanto el momento en el que ocurre un evento ambiental como la intensidad y la interacción de este con otros factores tienen igual relevancia. La investigación animal es invaluable para la comprensión de los factores causales subyacentes a los defectos del desarrollo así como para proporcionar medidas de protección y corrección en medicina.

Según los resultados de un estudio previo realizado en productos de la misma población utilizada en este trabajo<sup>42</sup>, y en relación a las tallas de las madres, ninguna de las tres crías presentó retrasos en el crecimiento intrauterino. El crecimiento de las crías mediante el seguimiento de la evolución dental y mediciones somato-métricas también se mantuvo dentro de una norma de especie, considerando al resto de las crías de los mismos padres.

Las diferencias encontradas en el neurodesarrollo de estos tres casos durante el primer mes de vida, se encuentran relacionadas directamente con la experiencia temprana, específicamente con el sistema de crianza. El mono 1 criado en aislamiento presentó conductas de actividad de manera temprana debido a la inversión del tiempo en exploración mientras que los otros dos presentaban durante los primeros días conductas de contacto entre ellos.

El abandono del mono 2 aunado a un choque hipoglucémico, se vieron reflejados en pasividad durante los primeros días además de una conducta de autosucción (chuparse el dedo) que retrasó la aparición de algunas habilidades. Sin embargo, este mono fue el único en nacer a término y al aparecer las conductas referentes a maduración motora, se mostraron con mucho mayor calidad que en los otros dos casos al igual que la coordinación en la locomoción y habilidades como trepar o saltar, observadas durante los periodos de juego. Aunque una CIU representa un fuerte riesgo biológico para la cría, el mono 1 no presentó diferencias importantes durante la prueba SNAP. Por otro lado, en los PPSS se observaron latencias más largas para la zona lumbar para este caso. La influencia del aislamiento durante el primer mes de vida logró observarse después de este periodo, con una mayor dificultad para socializar con otras crías y monos infantiles en el caso del mono 3.

Finalmente, se logró evaluar la organización funcional de de monos Rhesus con diferentes situaciones de riesgo durante el primer mes de vida a través de escalas de neurodesarrollo. También se logró la evaluación de la organización funcional de las vías sensitivas auditiva, visual y somatosensorial mediante la aplicación de potenciales provocados. Las tres crías se organizaron funcionalmente, sin embargo, se requerirán estudios futuros de imagen de estructuras anatómicas y estudios adicionales de tipo neurofisiológico para avanzar en las explicaciones. Aunque no hay controles estándar publicados en la literatura, las crías mostraron comportamientos de acuerdo con su norma de especie, considerada desde un criterio etológico.

## **Citas bibliográficas.**

1. Reha S. Erzurumlu, Hebert P. Killackey. Periodos críticos y sensibles en neurobiología. En: Experiencia y organización cerebral, Ed. Universidad Autónoma Metropolitana. México D.F. 1993.
2. Barrera Reyes R.H., Factores de riesgo perinatales para el daño neurológico. En: Detección y estimulación tempranas del niño con daño neurológico. Editores de textos mexicanos. México D.F. 2003.
3. Richard Nowakowski, Conceptos básicos del desarrollo del sistema nervioso central. En: Filogenia y ontogenia del Sistema nervioso central. Ed. Universidad Autónoma Metropolitana. México D.F. 1992.
4. Bishop Beverly, Plasticidad en el desarrollo del Sistema Nervioso. Maduración prenatal. En: Experiencia y organización cerebral, Ed. Universidad Autónoma Metropolitana. México D.F. 1993.
5. Pappalia Diane, E., Wendkos Olds, S. Desarrollo Humano. 6° Edición. Ed. Mc. Graw Hill. Colombia 1998.
6. Esther Milner, Maduración del Sistema Nervioso Central. En: Filogenia y ontogenia del Sistema nervioso central. Ed. Universidad Autónoma Metropolitana. México D.F. 1992.
7. Greenough William T., Black James E., Wallace Cristopher S., Experiencia y desarrollo cerebral. En: Experiencia y organización cerebral, Ed. Universidad Autónoma Metropolitana. México D.F. 1993.
8. Bramblett Claud A. "El comportamiento de los Primates", Fondo de cultura económica México D.F. 1984.

9. Mineka S., Gunnar M., Champoux M. Control and early Socioemotional development: Infant Rhesus monkeys reared in controllable versus uncontrollable environments. *Child development*, 57: 1241-1256, (1986).
10. Schneider M.L., Suomi S.J. 1992. Neurobehavioral Assessment in Rhesus Monkey Neonates (*Macaca mulatta*): Developmental changes, behavioural stability, and early experience. *Inf. Behavior and Dev.* 15:155-177.
11. Sackett GP, Stephenson E, Ruppenthal GC. 1973. Digital data acquisition systems for observing behavior in laboratory and field settings. *Behav. Res. Methods Instrum* 5:344-348.
12. Sackett GP, Holm RA, Davis AE, Fahrenbruch CE. 1975. Prematurity and low birth weight in pigtail macaques: incidence, prediction, and effects on infant development. In : *Proceedings from the Symposia of the Fifth Congress of the international Primatological Society*. P 189-205.
13. Dettmer Amanda M, Houser Lisa A., Ruppenthal Gerald C., Capuano Saverio, Hewitson Laura. Growth and developmental outcomes of three high-risk infant Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*) *Am. J. of Primatol.* 69:503-518 (2007)
14. Estrada Alejandro, *Comportamiento Animal, el caso de los primates*, Fondo de Cultura Económica México, D.F. 2003.
15. Hartman G.C., Straus W.L. *The Anatomy of the Rhesus Monkey*. Hafner Publishing Co. Inc. New York 1961
16. Hernández Pimentel M.G. Examen neurológico en el recién nacido y lactante de alto riesgo. En: *Detección y estimulación tempranas del niño con daño neurológico*. Editores de textos mexicanos. México D.F. 2003.
17. Monge Alvarado M. A., Meneses Montero M. Instrumentos de evaluación del desarrollo motor. *Revista Educación* 26(1): 155-168, 2002

18. Brazelton T.B., The Brazelton Assessment Scale 2° Ed. Philadelphia: Lippincott 1984.
19. Brazelton, T.B. 1973. *Neonatal Behavioral Assessment Scale*. Clinics in Developmental Medicine No. 50 London : Heinemann
20. Colmes Bullock T., Un punto de vista de comparación neurológico de los signos y señales en el sistema nervioso. En: Filogenia y ontogenia del Sistema nervioso central. Ed. Universidad Autónoma Metropolitana. México D.F. 1992.
21. Poblano A. "Exámenes neurofisiológicos auxiliares en el diagnóstico del daño neurológico temprano" en: Detección y estimulación tempranas del niño con daño neurológico. Editores de textos mexicanos. México D.F. 2003.
22. Electrophysiological Basis of Evoked Potentials. En: Essentials of Clinical Neurophysiology.
23. Domínguez-Dieppa Fernando, estudio del neurodesarrollo en el neonato de riesgo, Universidad Médica de La Habana.
24. Champoux M., Hibbeln J.R. 2002. Fatty acid formula supplementation and neuromotor development in Rhesus monkey neonates. *Pediatric Research* 51:273-281
25. Piaget J. 1954. The development of time concepts in the child. In: Proc Annu Meet Am Psychopatol Assoc 34-44; discussion 45-55.
26. Ruppenthal GC, Sackett GP, 1992. Research protocol and technician's manual: a guide to the care, feeding, and evaluation of infant monkeys. 2<sup>nd</sup> ed, seattle: Infant Primate Research Laboratory.
27. Ruppenthal GC, Sackett GP. 2005. Nursery care of at-risk nonhuman primates. In: Sackett GP, Ruppenthal GC, Elias K, editors. Nursery care of

nonhuman primates in the 21<sup>st</sup> century. New York: Kluwer/Plenum Press. P 371-389.

28. Schneider M, Coe C. L., Lubach G, Endocrine Activation Mimics the adverse effects of prenatal Stress on the Neuromotor Development of the infant primate. *Developmental Psychobiology* 25(6):427-439 (1992)

29. Champoux M., Norcross J., Suomi S. Rhesus monkeys with late-onset hydrocephalus differ from non impaired animals during neonatal neurobehavioral assessments: Six-year Retrospective analysis. *Comparative Medicine* 50:2 218-224 (2000)

30. Bard, Kim A., Platzman K, Lester B. Suomi S. Orientation to Social and non social stimuli in neonatal chimpanzees and humans, *Infant behaviour and development* 15, 43-56 (1992)

31. Mirmiran M., Bernardo L. 2001. Growth, neurobehavioral and circadian rhythm development in newborn baboons. *Pediatric research* 49:673-677.

32. Schino G., Troisi A., Neonatal abandonment in Japanese Macaques. *Am. J. of Physical Anthropology* 126:447-452 (2005)

33. Watts S.A., Veall J., Fostering an infant Rhesus Monkey on to a non-lactating female in a group-housed breeding colony. *Contemporary Topics AALAS* 43:61 32-34 (2004)

34. Armand J., Olivier E. 1996. The postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. *J.Neuroscience* 17:251-266

35. Galea M.P., Darian Smith I. 1995. Postnatal maturation of the direct corticospinal projections in the macaque monkey. *Cerebral cortex* 5:518-540.

36. Olivier E., Lemon R. 1994. Development of the primate corticospinal tract: changes in the conduction velocity of corticospinal fibres in anaesthetized neonatal and infant macaque monkeys. *J. Physiology* 476:27-28
37. Olivier E., Edgley S. 1997. An electrophysiological study of postnatal development of the corticospinal system in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience* 17:267-276.
38. Devereux George, En busca de una ciencia científica del comportamiento. En: De la ansiedad al método en las ciencias del comportamiento. Siglo Veintiuno Editores. México D.F. 1998.
39. Booker, J.L. Erickson, H.H. 1982. Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am. J. Vet. Res.* 43:671-676.
40. Ruppenthal G.C., 1979. Survey of protocols for nursery rearing infant macaques In: Ruppenthal G.C., Reese DJ, editors. Nursery care of nonhuman primates. New York: Plenum Press p. 165-186.
42. Ruppenthal G.C., Sackett G.P., 2004. Physical growth and development, In: Research Protocol & Technician's Manual, 2nd Ed Regional Primate Research Center, University of Washington.
42. Martínez del Olmo A., Enciso Ordaz R., Comparación de dos técnicas quirúrgicas para la reparación intrauterina del mielomeningocele en *macaca mulatta* (etapas 2, 3 y 4), **TESIS**
43. Panksepp J. (1982). Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behavioral and Brain sciences*, 5:407-468.
44. D.H. Hubel, "The visual cortex of normal and deprived monkeys", *Sci. Am.* Num. 67, pp. 532-543, 1979.

45. S. Le Vay, T.N. Wiesel y D.H. Hubel, "The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys", *J. Comp. Neurol.*, núm. 191, pp.1-52, 1980.
46. Marc R. Nuwer, Michael Aminoff, Douglas Goodin, Shigeaki Matsuoka, Francois Mauguiere, Arnold Starr, Jean-Francois Vibert "IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee", *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, No. 91 (1994) 12-17.
47. Gastone G. Celesia, Ivan Bodis- Wollner, Gian Emilio Chatrian, Graham F. A. Harding, Samuel Sokol, Henk Spekreijse, "Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials. Report of an IFCN" *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, No. 87 (1993) 421-436.
48. Marc R. Nuwer, Michael Aminoff, Douglas Goodin, Shigeaki Matsuoka, Francois Mauguiere, Arnold Starr, Jean-Francois Vibert "IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee" *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, No. 91 (1994) 6-11.
49. Chiappa Keith H. "Evoked Potentials in Clinical Medicine". Raven Press New York 2 ed. 1983.
50. Maurer K., Lowitzsch K, Stöhr M. "Evoked Potentials". B.C Decker Inc. Toronto Philadelphia, 1989.
51. Durand Rivera A. "Bases técnicas y fisiológicas de los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral". Revista Educativa "Para la salud" año 2, no. 19, 1998.
52. Shkurovich Z. M, Instituto Nacional de la Comunicación Humana. Registro Electrofisiológico para el Diagnostico de la Patología de la Comunicación Humana. México, D.F. capítulo XIV Potenciales Evocados Visuales, 1996.

53. Durand Rivera A., Manzano Martínez E., Uribe escamilla R., Martínez Cendejas JM. "Evolución de la latencia de la onda V a nivel umbral de los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral en niños hipoacúsicos menores de dos años" Archivos de investigación Pediátrica de México, Vol. 7 No. 3, 2004.

54. K. C. Price, C. L. Coe, "Maternal constraint on fetal growth patterns in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*): the intergenerational link between mothers and daughters." Journal of human reproduction, Vol. 15, No. 2, pp 452-457, 2000.