



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y
DE LA SALUD**

TRASTORNOS DE LA REGULACIÓN EN NIÑOS PREESCOLARES CON ANTECEDENTES DE
ASFIXIA PERINATAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA MANIFESTACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DE
LA ATENCIÓN Y MARCADORES DEL PROCESO INFLAMATORIO

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Presenta:

Maestra en Rehabilitación Neurológica: Miriam Madrid Vázquez

Comité tutorial:

Codirectores:

Doctor Rafael Bojalil Parra

Doctor Iván Rolando Rivera González

Asesor:

Doctor Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Ciudad de México, diciembre 2021

RESUMEN.

Para este estudio analizamos datos de niños en edad preescolar. Entendemos el trastorno de la regulación, como la dificultad para regular los procesos conductuales, fisiológicos, sensoriales, de la atención, motores o afectivos para organizar un estado afectivo positivo, calmo y alerta. Se supone una base constitucional o biológica y madurativa en los patrones sensoriales, motrices e integradores que pueden relacionarse con alteraciones biológicas y comportamentales en edades subsecuentes a la infancia y hasta la adultez. Los trastornos en la regulación (TR), pueden ser el resultado de diferentes agresiones que se presentan en el periodo perinatal y afectan el desarrollo de estructuras anatómicas del sistema nervioso autónomo, como el nervio vago. Este, además de regular funciones autónomas, participa en la regulación de la respuesta inflamatoria ante el estrés celular. Por eso, un TR puede alterar la respuesta ante estímulos inflamatorios y esa respuesta podría considerarse como un biomarcador de disfunción. Por otro lado, dicho trastorno podría afectar los periodos neurofisiológicos de la atención o en su defecto las alteraciones neurofisiológicas podrían ocasionar un TR. Al mismo tiempo esta disfunción crónica podría afectar la respuesta de los mediadores inflamatorios, ya que partimos de la premisa de que la disfunción y no solo los daños externos al organismo son capaces de activar la respuesta inmune. Sin embargo, un estímulo nocivo persistente a través de excesivas señales que activan los procesos resolutivos de la inflamación también puede generar supresión de mediadores inflamatorios.

PALABRAS CLAVES

Trastorno regulatorio, Neuro-fisiología, Marcadores inflamatorios.

“El doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana está incluido en el Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93”

El jurado designado por la Comisión Académica del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, aprobó la tesis que presentó:

Miriam Madrid Vázquez

Matrícula 2171802138

México, CDMX a 6 de diciembre del 2021

Jurado:

Nombre	Adscripción y Firma
Dr. Rafael Bojalil Parra	Presidente
Dr. Iván Rolando Rivera González	Secretario
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla	Vocal
Dr. Jorge I. Castañeda Sánchez	Vocal
Dra. Gabriela Romero Esquiliano	Vocal



Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría, bajo la dirección del Dr. Rivera González Rolando.

Se agradece al Instituto Nacional de Pediatría, al personal, especialistas, padres de familia y pacientes, por las facilidades y el apoyo brindados para la realización de este trabajo.

La investigación se realizó en colaboración con el Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, bajo la dirección del Dr. Rafael Bojalil Parra.

Se agradece al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por los insumos y personal facilitados para este trabajo.

Sin su apoyo no hubiera sido posible.

Agradecimientos

Un especial y cariñoso agradecimiento a mi asesor el Dr. Carlos Echeverría, por su paciencia y siempre amable forma de dirigir.

Para mi codirector de tesis el Dr. Rolando Rivera quien ha dedicado muchas horas de su vida a enseñarme cómo hacer las preguntas correctas para encontrar los resultados que se buscan, es sin duda uno de los mejores profesionistas, maestros y colegas, espero que cada estudiante se encuentre con alguien así en su camino.

A mi codirector de Tesis Dr. Rafael Bojalil quien nunca dudó que este trabajo se pudiera realizar. Siempre agradecida por las enseñanzas, discusiones y risas en torno a las hipótesis. Nunca vi a nadie tan comprometido con ayudar a todos a ser mejores versiones de sí mismos, yo siempre quise ser médico, pero hasta que vi esto, supe la clase de profesora e investigadora que quería ser.

A las doctoras y doctores:

Jorge Ismael Castañeda Sánchez, Gabriela Romero Esquiliano, Kioko Rubí Guzmán y Daniel Mota Rojas

Por su disposición en la revisión de la tesis y sus valiosas sugerencias.

Al químico Valentín Jiménez Rojas, quien recolectó las muestras de los niños, no sólo con profesionalismo sino con cuidado y amor.

A los investigadores Ricardo Márquez Velasco y Malinalli Brianza Padilla del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por ayudarme con su práctica en la determinación de las moléculas del proceso inflamatorio, y hacerme sentir parte de su equipo.

A todos los psicólogos, terapeutas físicos, maestros, médicos y compañeros del Instituto Nacional de Pediatría en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, gracias por el trabajo en equipo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para realizar el presente doctorado, en la **CONVOCATORIA DE BECAS NACIONALES 2017 PRIMER PERIODO** CVU: 486119

Dedicatoria

Para todos los niños de México y el mundo, la ciencia trabaja todos los días para ustedes.

En especial para mi ahora pequeño hijo.

Nada es demasiado nuevo, demasiado improbable o demasiado difícil como para no intentarlo.

A mi familia

Índice

1.Introducción.....	6
2.Antecedentes.....	9
2.1.Asfixia perinatal	9
2.1.2.Fisiopatología de la asfixia.....	10
2.1.3Criterios de diagnóstico de asfixia	11
2.2Regulación intrínseca.....	13
2.2.1.La construcción de la regulación	14
2.2.2.Factores de riesgo para alteraciones en la respuesta regulatoria.....	16
2.2.3.Integración sensorial en la organización de la regulación.....	17
2.2.4.Respuesta ante la interrupción de la regulación intrínseca.....	20
2.3.Trastornos de la regulación	21
2.3.1.Diagnóstico del trastorno de la regulación	21
2.3.2.Funcionalidad adecuada a partir de una regulación exitosa	25
2.4.Respuesta al estrés celular por daño agudo o disfuncionalidad del sistema....	26
2.4.1.Estrés celular	27
2.4.2.Estrés tisular	29
2.4.3.Estrés sistémico	30
2.5.Inflamación	30
2.5.1.Mediadores de la inflamación.....	31

2.5.2.Mecanismos de resolución	34
2.5.3.Conclusion del control homeostático	34
2.6.Reflejo inflamatorio	35
2.6.1Ruta colinérgica	36
2.6.2.Interacción del nervio vago en los procesos neuroendocrinoimmunológico ..	37
3.6.3.Efectores inflamatorios para el nervio vago	40
2.6.4.Interacción directa del sistema inmune y la capacidad regulatoria del sistema nervioso autónomo	42
2.6.5.Interacción clínica en la reorganización del sistema nervioso central y marcadores inflamatorio.....	43
2.6.6.Interacción de la ruta colinérgica con procesos neurovegetativos de la actividad cardíaca	45
2.7.Detección de alteraciones en el sistema nervioso autónomo.....	47
2.7.1.La arritmia sinusal respiratoria	47
2.7.2.La variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	49
2.7.3.Estudio de parámetros para la variabilidad de la frecuencia cardíaca	50
2.7.4.Espectro de frecuencias.....	51
2.7.5.Correlaciones fisiológicas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	52
2.7.6.Componentes de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	53
2.7.7.Usos clínicos de la variabilidadde la frecuencia cardiaca	57
2.7.8.La entropía en la variabilidad dela frecuencia cardiaca.....	61
2.8.Potenciales evocados visuales	61
2.9.potenciales evocados auditivos	62

3. Investigación.....	66
3.1. Pregunta de investigación	66
3.2. Hipótesis.....	66
3.3. Objetivo general	66
3.4. Objetivos específicos	67
3.5. Metodología	67
3.6. Procedimientos de recolección de datos	69
3.6.1. Recolección de datos de Procesos y organización del neurodesarrollo.....	69
3.6.2. Recolección de datos de muestras sanguíneas para estudio inmunológico..	71
3.6.3. Toma de registro para obtener la variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	75
3.6.4. Recolección de datos de Potenciales visuales y auditivos.....	78
3.6.5. Recolección de datos de riesgos perinatales y su clasificación por riesgo...	79
3.7. Análisis Estadístico.....	80
4. Resultados primera parte.....	82
4.1. Niños con modificaciones en las moléculas de la inflamación con antecedentes de riesgos perinatales y presencia de alteraciones en el neurodesarrollo.....	82
4.1.1 Población de estudio.....	82
4.1.2 Las alteraciones de los signos neurológicos en los niños de edad preescolar variaban según la magnitud de sus riesgos perinatales.....	83
4.2. Las moléculas del proceso inflamatorio variaron según la magnitud de los riesgos perinatales.....	85
4.3. Las moléculas del proceso inflamatorio variaban según el tipo y el grado de alteración del tono.....	87
4.4. Las moléculas del proceso inflamatorio variaban con la presencia de asimetrías.....	88

4.5. Las moléculas del proceso inflamatorio variaban según la presencia y el grado de actividad refleja patológica.....	89
4.6. Discusión primera parte.....	90
5. Resultados segunda parte.....	95
5.1. Respuesta de las moléculas de la inflamación ante el estrés sistémico originado por alteraciones del neurodesarrollo: una hipótesis sobre la hiperresolución de moléculas antiinflamatorias.....	95
5.1.1 Población de estudio segundo corte.....	95
5.1.2. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo del riesgo a desarrollar trastorno regulatorio.....	96
5.2. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo del resultado en el neurodesarrollo cognitivo, medido con el instrumento Bayley III.....	97
5.3. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo de la presencia de asimetría.....	100
5.4. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo del diagnóstico clínico de trastorno de la regulación.....	101
5.5 Discusión segunda parte.....	102
6. Resultados tercera parte.....	122
6.1. Cómo se presentan las moléculas de la resolución inflamatoria ante alteraciones en el neurodesarrollo.....	122
6.1.1. Población en estudio tercer corte.....	122
6.1.2. Resultados comparativos del riesgo para presentar trastornos de la regulación a partir de los datos de la suma de puntuaciones DeGangi en la primera y segunda aplicación del instrumento vs las concentraciones de las moléculas de inflamación en la primera y segunda toma de muestra.....	122
6.2. Moléculas del proceso inflamatorio vs potenciales evocados visuales.....	128
6.3. Movimiento de las lipoxinas de la primera a la segunda toma de muestras vs el índice motor de desarrollo medido por Bayley II en la última valoración del niño.....	130

6.4. Correlación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca vs resolvinas en la toma más cercana al registro cardíaco.....	131
6.5. Movimiento de las resolvinas de la primera a la segunda muestra vs la valoración inicial y final con diagnóstico de disautonomía.....	133
6.6. Movimiento de las moléculas de resolución inflamatoria de la primera a la segunda toma de muestra vs las asimetrías diagnosticadas en la valoración inicial y final del seguimiento del neurodesarrollo.....	134
6.7 Discusión tercera parte.....	135
7.Conclusiones.....	155
8.Perspectivas.....	159
8.1. Publicaciones en preparación.....	161
9.Anexos.....	182
10.Publicación	222
11.Glosario.....	231

1.Introducción

Gracias a los avances científicos y tecnológicos, las defunciones en el periodo neonatal y en niños menores de 5 años disminuyen año con año; sin embargo, las secuelas secundarias a la sobrevivida son hoy un tema importante para sociólogos, neurocientíficos, rehabilitadores, y prácticamente todo en personal de salud .

Las afecciones originadas en el periodo perinatal constituyen la primera causa de muerte y explican la mitad de las defunciones infantiles. En el 2010 se registró en México una baja del 26% de muertes relacionadas con riesgos perinatales; no obstante, las afecciones ocasionadas en la integridad del organismo por estas causas siguen siendo altas. La tasa de mortalidad infantil relacionada a riesgos perinatales en 2010, se ubicó en 746 muertes por cada 100 mil nacimientos.¹⁾

Para 2017 las muertes ocasionadas por afecciones en el periodo perinatal sumaban el 51% del total de defunciones en niños menores de 5 años seguidas por el 25% ocasionado por malformaciones congénitas; éstas se encuentran muy alejadas porcentualmente de las muertes por infecciones o accidentes y otras causas.²⁾

Dentro de la lista de indicadores de riesgo biológico para alteraciones neurológicas encontramos la asfixia neonatal.³⁾

Según datos de la OMS las tres principales causas de muerte de recién nacidos en el mundo son las infecciones, la prematuridad y la asfixia perinatal o las complicaciones del parto que constituyen el 23% de la mortalidad neonatal global. La asfixia perinatal en recién nacidos a término, es la causa más importante de daño

cerebral y secuelas neurológicas, responsable de la aparición de alteraciones motoras, sensoriales y cognitivas, con alto costo individual, familiar y social.⁴⁾

Los trastornos en la regulación, en los que se pueden englobar múltiples alteraciones, pueden ser el resultado de diferentes agresiones que se presentan en el periodo perinatal, que afectan el adecuado desarrollo de las estructuras específicas que regulan el sistema nervioso autónomo. Las causas suelen ser por falta de maduración, como se observa en neonatos prematuros,^{5,6)} o por daño directo a las áreas anatómicas correspondientes, como es el caso de la asfixia perinatal.⁷⁾ Estas perturbaciones pueden verse ligadas a trastornos de la regulación conductual y no solo a alteraciones vegetativas de tipo regulación cardíaca, de temperatura, de ritmos circadianos, etc., lo que aumentaría el riesgo de desencadenar alteraciones en las funciones cognitivas que podrían afectar de manera directa sus oportunidades escolares.⁸⁻¹⁰⁾

Las dificultades del aprendizaje, por su naturaleza, sólo se manifiestan a partir de la edad escolar y pueden seguir hasta la edad adulta; sin embargo, en la edad preescolar se observa un amplio desarrollo de las funciones cognitivas necesarias para un adecuado desarrollo .^{11,12)}

Para este estudio analizamos datos de niños en edad preescolar, y entendemos el trastorno de la regulación, en este grupo de edad, como la dificultad para regular los procesos conductuales, fisiológicos, sensoriales, de la atención, motores o afectivos para organizar un estado afectivo positivo, calmo y alerta. Se supone una base constitucional o biológica y madurativa en los patrones sensoriales, motrices e integradores que pueden relacionarse con alteraciones biológicas y

comportamentales en edades subsecuentes a la infancia y hasta la adultez. ¹³⁾ Por ello hacemos hincapié en el nervio vago como un importante componente del sistema nervioso autónomo, el cual actúa como regulador en la homeostasis, ya que por su actividad aferente y eferente filtra información para dar la respuesta más adecuada ante estímulos exógenos o endógenos. Por esto, la alteración en la función vagal tiene manifestaciones clínicas autonómicas (como podrían ser identificadas en la variabilidad de la frecuencia cardíaca) y también conductuales y emocionales que se pueden observar a lo largo del desarrollo.¹⁴⁾

Se ha demostrado que el nervio vago participa en la regulación de la respuesta inflamatoria ante el estrés celular, como componente del eje neuroendocrino-inmune.¹⁵⁾ Es probable que un trastorno de la regulación (TR) desde el punto de vista clínico/fisiológico¹⁶⁾ que altere el equilibrio del sistema nervioso autónomo, específicamente del nervio vago, tenga la capacidad de modificar la respuesta ante estímulos inflamatorios, y por lo tanto esta respuesta podría considerarse como un biomarcador de dicho proceso.

La inflamación, entendida como una respuesta de estrés, no solo resulta de la presencia de microorganismos o de moléculas liberadas por daño a los tejidos, sino también –y esto es fundamental para nuestro trabajo- por la disfunción de los mismos. Así, los estímulos que inician el proceso inflamatorio pueden ser de origen exógeno, que van desde simples irritantes hasta traumatismos graves, pasando por cuerpos extraños, alérgenos, factores de virulencia y compuestos tóxicos, que generan desde trastornos leves y transitorios de la función hasta un daño extenso irreversible.¹⁷⁾

Sin embargo, son los estímulos endógenos los que nos interesa recalcar. Proviene de los productos de la disfunción o del daño de células y/o tejidos, provocados por los mencionados agresores externos o bien por trastornos internos.^{18,19)} La implicación más importante de esto último es que no se requiere de una agresión externa para iniciar una respuesta inflamatoria, sino que para ello es suficiente la disfunción de un tejido, la cual puede tener una expresión clínica dada por alteraciones comportamentales, cognitivas y motoras.^{20,21)}

Además, la inflamación misma es capaz de inducir disfunción o daño, perpetuando el proceso. Así, cualquiera que sea la causa de la disfunción, si esta no se corrige puede conducir a inflamación crónica y eventualmente a repercusiones sistémicas de la misma. La hipoxia perinatal con secuelas permanentes podría ser un buen ejemplo de este fenómeno.²²⁾

Así, partimos del supuesto de que si la asfixia o cualquier otra patología relacionada con el periodo perinatal provoca trastornos en la función del cerebro, entonces la disfunción de este órgano se deberá reflejar en modificaciones de mediadores inflamatorios.

2. Antecedentes

2.1. Asfixia perinatal

Asfixia significa etimológicamente falta de respiración o falta de aire. Clínicamente es un síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.²³⁾

En México en el 2003 se registraron 2 271 700 nacimientos y 20 806 defunciones neonatales; la principal causa de muerte en el periodo neonatal fue la asfixia con 10 277 decesos, lo que representa el 49.4% del total de dichas defunciones. La Organización Mundial de la Salud estima que más de un millón de recién nacidos sobreviven a la asfixia, mismos que presentan secuelas como: parálisis cerebral, deficiencias en el aprendizaje y problemas en el desarrollo físico y mental. Más de un millón de los sobrevivientes a esta patología desarrollará algún tipo de secuela.

24) Los riesgos perinatales que pueden preceder a la asfixia perinatal se desglosan en el anexo 1.

2.1.2. Fisiopatología de la asfixia

En un evento hipóxico perinatal se presenta inicialmente taquicardia e hipertensión, posteriormente, si el evento causal no remite, los sistemas de amortiguación se agotan y se presenta bradicardia e hipotensión, lo que obliga a una redistribución que privilegia el flujo sanguíneo a órganos vitales. La isquemia tisular acentúa la hipoxia y las células emplean metabolismo anaerobio produciendo acidosis metabólica por lactato; la falta de ATP y la acidosis provocan falla en las bombas iónicas, ocasionando edema citotóxico.²⁵⁾

A nivel del sistema nervioso central la falta de producción de energía en las neuronas causa disfunción de las bombas iónicas (ATPasa) por lo que se altera la composición electrolítica de la célula. Esto eleva el umbral de despolarización que libera aminoácidos excitatorios que a su vez abren canales de calcio y otros cationes. El calcio intracelular activa proteasas, endonucleasas y fosfolipasas que llevan a daño y muerte celular causando inflamación que aumenta el daño celular y

reduce los antioxidantes disponibles. Por esto, los radicales de oxígeno infligen más daño, como lo muestra la Figura 1 (tomada del artículo *Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato*.26)

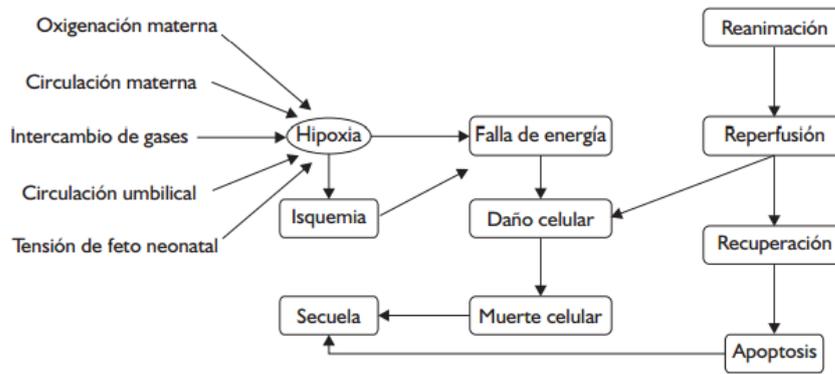
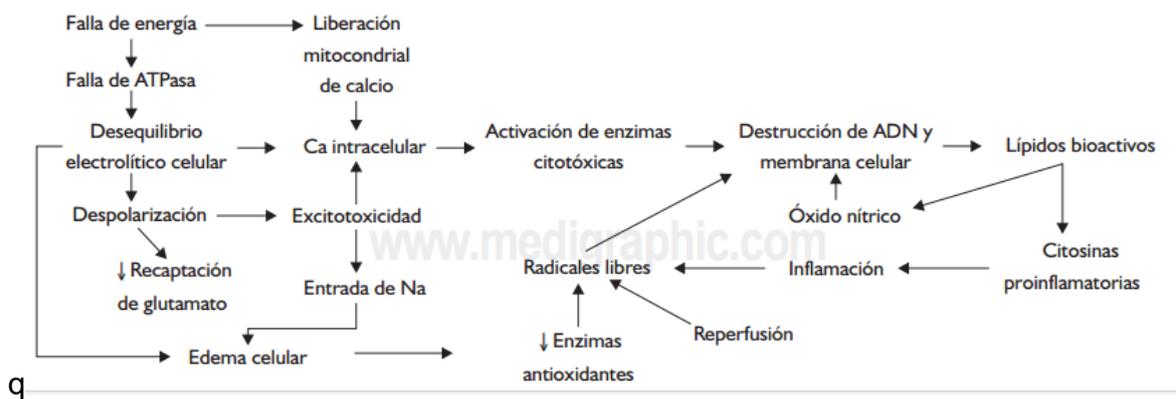


Figura 1. Etiopatogenia de la asfixia perinatal. Las alteraciones van desde la oxigenación materna hasta la transición feto-neonatal que causan hipoxia e isquemia, que lleva a una falla energética celular que ocasiona daño y muerte celular. La reanimación da lugar a reperusión que conlleva la recuperación del niño pero contribuye al daño de las células y a la muerte celular o apoptosis.



2.1.3. Criterios de diagnóstico de asfixia

Los criterios considerados para diagnosticar asfixia perinatal son los siguientes:⁴⁾

- pH de cordón umbilical menor a 7 (por medio de gasometría en los primeros 30 minutos de vida).
- Exceso de base igual o menor a 10mmol/l
- Apgar menor de 6 a los 5 minutos.
- Necesidad de reanimación al nacer.

- Repercusión multisistémica de la hipoxia (daño orgánico múltiple).
- Examen neurológico temprano alterado.
- Convulsiones en las primeras 24 horas.
- Electroencefalograma alterado en las primeras 48 horas.
- Alteraciones cerebrales en la tomografía axial computarizada

Amiel Tison desde 1986 clasificó a la encefalopatía hipóxica isquémica clínica²⁷⁾, la cual además permite predecir las probables secuelas del niño. Esta clasificación se divide en:

1.- Leve:

0% mortalidad, 0% secuelas en supervivientes

A: <3 días B: > 3 días

Capacidad para despertar: normal.

Hipotonía global, predominio de distribución proximal superior.

Respuestas motoras normales o ligeramente disminuidas.

Reactividad normal o hiperexcitable con reflejos osteotendinosos aumentados, temblor y/o clonus.

2.- Moderado:

3% mortalidad, 20-45 % secuelas en supervivientes

A:

Letargia o estupor moderado.

Hipotonía global, predominio de distribución proximal superior.

Respuestas motoras disminuidas pero de calidad normal.

ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles.

B:

Convulsiones aisladas o repetitivas

3.- Grave:

50-75 % mortalidad, 100% secuelas en los supervivientes

A:

Coma o estupor severo.

Hipotonía global.

Respuestas motoras ausentes o estereotipadas; convulsiones o status epiléptico.

Reflejos primitivos ausentes

B:

Signos de disfunción del tallo cerebral.²⁷⁾

Dentro de estas categorías, en un estudio dirigido se encontró que los neonatos con diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica moderada podían obtener resultados de coeficiente intelectual desde la normalidad hasta alteraciones severas en los primeros 18 meses de vida; sin embargo, para los que se diagnosticaban con encefalopatía hipóxico- isquémica severa, el total evolucionó con algún grado de secuela en sus valoraciones de coeficiente intelectual hasta los 18 meses, sin que se esperaran cambios posteriores para este desarrollo. 4)

2.2.Regulación intrínseca

La regulación del individuo se puede describir como una respuesta orgánica interna que adecúa los parámetros del sistema nervioso autónomo para responder a diferentes retos del organismo y del mismo modo predecir los ciclos vitales, en lo que llamamos homeostasis predictiva. Ejemplos de esto son la frecuencia respiratoria y cardíaca, el ciclo sueño-vigilia, la motilidad del aparato gastro-digestivo, el control de la temperatura, entre otros.^{28,29)}

En una organización vertical jerárquica, la regulación fisiológica, cuyo sustrato son las estructuras sub-corticales, determina la homeostasis.³⁰⁾

El sistema reticular, situado en el tallo cerebral, filtra información y ordena diferentes respuestas, esto gracias a su organización aferente y eferente con estructuras superiores e interacción con sistemas sensoriales. Tal es el caso de la frecuencia cardíaca, que es dependiente de cambios que alteran el equilibrio basal, influenciada a su vez por el tipo de estrés al que se enfrenta el individuo (esto mismo se puede aplicar a la mayoría de las actividades autónomas).³¹⁾

2.2.1.La construcción de la regulación

Debe incluir una perspectiva de desarrollo, teniendo en cuenta la noción de plasticidad, la apertura del sistema a las influencias externas, y la flexibilidad innata de las funciones reguladoras. Del mismo modo, una perspectiva de desarrollo debe trazar los caminos por los que los sistemas fisiológicos de menor nivel apoyan el surgimiento de mecanismos de orden superior de control cognitivo. 5, 30)

Las funciones de regulación, de acuerdo con este punto de vista, se procesan a lo largo de tres sistemas básicos: tronco cerebral, sistema límbico y los sistemas corticales. Los sistemas mayores integran, elaboran y cumplen una función inhibitoria para los sistemas jerárquicamente inferiores.5, 31) y, como se entendió anteriormente, los sistemas inferiores como el sistema reticular regulan la información del medio hacia las estructuras superiores.

La regulación del sistema nervioso central no se presenta de la misma forma a lo largo de la vida. Así, en un estado neonatal la regulación puede estar enfocada en la homeostasis de las funciones vegetativas; en el primer año de vida en regular las entradas de percepciones externas y regular la reacción emocional; a partir de los dos años de vida las funciones pueden estar presentes en la regulación de tareas dirigidas a una meta y mantener el punto en una tarea. Todo esto favoreciendo finalmente avances en un entorno social y lingüístico que mejoran las capacidades adaptativas.5)

Por lo tanto, podemos afirmar que las interrupciones menores a los niveles más bajos (jerárquicos cerebrales) pueden incluso dar lugar a disfunciones en los

sistemas mayores; ³²⁾ dichas interrupciones pueden presentarse a lo largo del desarrollo intrauterino, pudiendo crear secuelas o disfunciones neonatales relacionadas con el tallo cerebral.³³⁾ Ya hace más de 40 años Luria dio la premisa de estas afirmaciones.

Los tres bloques funcionales de Luria explican la relación entre estas estructuras. Donde un primer sistema regula el tono, la vigilia y la conciencia, dando las condiciones adecuadas para el aprendizaje. Para poder alcanzarse éste, las estructuras del tronco encefálico y diencefalo deben estar íntegras con el objetivo de seleccionar la información y activar la corteza.³⁴⁾

En el segundo bloque Luria describe el análisis y almacenamiento de la información, comprendiendo las regiones posteriores del cerebro con una organización desde lo más específico a lo más complejo, con áreas primarias para el análisis y secundarias para la síntesis y el reconocimiento, llegando a una máxima complejidad en el área terciaria donde se integran los distintos analizadores, permitiendo la organización y el desarrollo de procesos simbólicos.³⁴⁾

Un tercer bloque posibilita la programación, regulación y verificación de la acción y se ubica en las porciones frontales del cerebro, se crean intenciones y metas. Por lo tanto, su afección puede producir una alteración en los mecanismos atencionales de aprendizaje y en la resolución de problemas.³⁴⁾

Sin embargo, el objetivo de Luria no era separar en apartados las funciones cerebrales sino describir cómo cada una de éstas interviene en funciones jerárquicas superiores y por lo tanto en la integración del individuo.

2.2.2. Factores de riesgo para alteraciones en la respuesta regulatoria

La maduración del sistema nervioso central tiene un orden preestablecido y por eso el desarrollo tiene una secuencia clara y predecible.

Por lo que coincidimos con los Doctores Alvarado y Sánchez cuando afirman que:

“La importancia de determinar los factores de riesgo a los que se tiene susceptibilidad durante el desarrollo debe estar determinada por el conocimiento de que no es un proceso igual a lo largo del tiempo, sino que presenta ritmos y velocidades diferentes; por lo tanto las consecuencias relativas a las exposiciones a diferentes riesgos tendrán efectos diversos dependiendo en qué etapa ocurran”.³⁵⁾

Por ejemplo, sabemos que entre las 33 y las 38 semanas hay cambios significativos en el desarrollo del tronco cerebral y el feto es altamente susceptible al daño;³¹⁾ también sabemos que entre las 32 y 34 semanas de gestación se presenta la consolidación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fisiológica³¹⁾, siendo hasta esta etapa la primera expresión del control parasimpático y desempeñando un papel en el desarrollo de estructuras centrales inhibitoras. Por ello que podemos inferir que cualquier daño en este periodo altera de manera directa los procesos de regulación en el sistema nervioso central,³⁶⁾ aunque estos trastornos también pueden estar determinados por otros sucesos externos o de agresión a áreas anatómicas determinantes. Por ejemplo se demostró en el seguimiento de neonatos que tempranamente se enfrentaban a estímulos aversivos (por intervenciones hospitalarias y manejo por enfermedad), a comparación de sus pares que no presentaban grandes cantidades de estímulos externos negativos, que los primeros presentaban más emociones negativas y comportamientos menos regulados.⁵⁾

Las funciones de regulación son dependientes de estructuras anatómicas predeterminadas por especie, por lo que se requiere que las estructuras cerebrales se encuentren íntegras y que a su vez estén en constante interacción con los estímulos externos e internos, lo que permite crear mapas y rutas funcionales para la interacción con el medio. Si existiera un fallo en alguno de los puntos mencionados, no se lograría el objetivo final (que es la adecuada integración del estímulo) o en su defecto no se lograría adecuadamente y el resultado no sería satisfactorio (la respuesta dada al estímulo sería exagerada o deficiente).

2.2.3.Integración sensorial en la organización de la regulación

Jane Ayres definió la integración sensorial como el “proceso neurológico que organiza las sensaciones del propio cuerpo y del medio ambiente, y hace posible usar el cuerpo efectivamente en el entorno”.³⁷⁾

Recordemos que los sistemas sensoriales son: visual, auditivo, olfativo, gustativo, táctil, vestibular y propioceptivo; estos brindan información del ambiente y del mismo modo los últimos dos informan sobre el cuerpo. El sistema nervioso central filtra la información relevante y limita la interpretación a aquella que en ese momento es útil para la respuesta más adecuada al estímulo, esto se lleva a cabo en el sistema reticular y en la vía córtico-talámica.³⁸⁾

Por lo tanto, una pobre integridad de las vías o disfuncionalidad en el sistema reticular o de organización córtico-talámica tendría como consecuencia un pobre procesamiento sensorial, pudiendo explicar alteraciones de la regulación del estado del sueño, alerta y de la atención; dificultades en el desarrollo de habilidades;

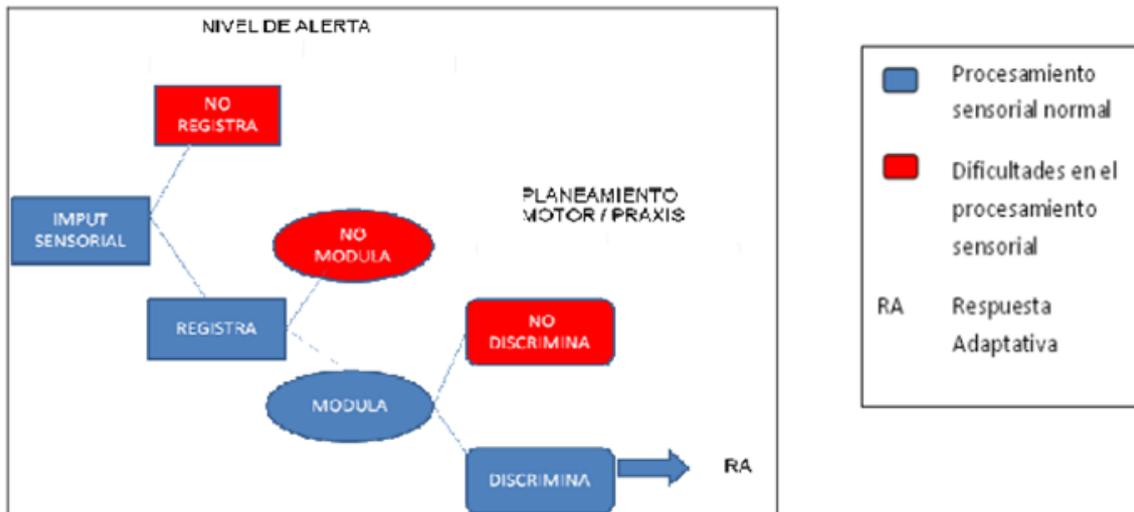
problemas en el autoconocimiento y autoestima; dificultad en la participación en grupo y de actividades y ocupaciones; problemas de conducta y emocionales.³⁹⁾

En una revisión sistemática del 2017 sobre la regulación en niños se define que la evaluación de la percepción sensorial, la discriminación, la integración, la modulación, la praxis y otras habilidades motoras, como la postura, el equilibrio y la coordinación motora bilateral, son necesarias para identificar los factores sensoriales y motores que influyen en el desarrollo de la autonomía personal.⁴⁰⁾

Podemos explicarlo de la siguiente manera: si cada uno de nosotros procesamos una cantidad limitada de estímulos que proviene del ambiente, los integramos de modo que primero necesitaríamos realiza un **registro**, con el cual se nos permite tomar conciencia de cada estímulo por separado. El estímulo subsiguientemente sería **modulado y regulado**, permitiendo regular la intensidad con la que percibimos el estímulo. Posteriormente se realiza una **discriminación** que permite la organización e interpretación del estímulo y distinguir su relevancia, características y cualidades específicas. Y por último se realiza la **integración**, la cual une los estímulos significativos de los diferentes sentidos para interpretar las demandas del entorno y las posibilidades de nuestro propio cuerpo para así poder crear una respuesta adecuada.⁴¹⁾

Dentro del procesamiento sensorial, las disfunciones pueden darse en relación a una o varias de sus etapas. La doctora Erna Blanche lo explica en el siguiente diagrama.⁴¹⁾

Diagrama1



Frente a este diagrama podemos entender que para lograr una adecuada regulación es necesario poder registrar las entradas adecuadamente, si este registro es inadecuado puede ser porque la entrada sea percibida como exagerada o deficiente y por lo tanto la respuesta será inadecuada o en su defecto porque esté comprometido el desarrollo o la integridad anatómica donde el registro se realiza (estas dos posibilidades aplicarían para cada nivel de procesamiento fallido); si el registro fuera adecuado pero la modulación errónea describiríamos un sujeto que no puede modular el estímulo para un adecuado procesamiento, si la modulación es adecuada podría no poder discriminar, lo que ocasionaría que el sujeto se encontraría en un constante estado de estrés. Del mismo modo podría estar afectada su capacidad de habituación lo que conllevaría a un estado de alerta constante

En un contexto neuro-social se ha descubierto recientemente que el estrés tóxico ocasionado por un estímulo dañino persistente modifica las respuestas y la cantidad

de estímulo que se requiere para ocasionar la reacción ante la acción. Esto dado por un ajuste alostático que puede desencadenar un estado de hiper-alerta, el cual tiene la capacidad de modificar las estructuras del sistema nervioso central (SNC) y las interacciones fisiológicas con estructuras de segundo orden y hasta modificar respuestas autonómicas de órganos relacionados como el corazón o la respuesta intestinal.^{42,42)}

2.2.4.Respuesta ante la disrupción de la regulación intrínseca

La regulación describe la interacción continua entre mecanismos de excitación y de inhibición que operan en cada nivel: celular, comportamental y en las representaciones mentales; integrando los procesos a nivel fisiológico, emocional, de atención y niveles cognitivos como el marco para el estudio de las funciones de regulación.^{5,42)}

Ante una situación que provoca estrés, el hipotálamo produce el factor liberador de corticotropina que estimula a la hipófisis para la liberación de la hormona adrenocorticotrópica. Esta hormona activa los receptores de las glándulas adrenales para producir hormonas esteroideas, primordialmente cortisol, el cual activa los recursos necesarios para mantener las funciones durante las situaciones estresantes.³⁰⁾

El cortisol igualmente puede afectar a las estructuras del sistema límbico involucradas en las emociones, el aprendizaje, la memoria y la autorregulación.⁴⁴⁾

2.3.Trastornos de la regulación

Para este estudio entendemos al trastorno de la regulación (TR) como la dificultad para regular los procesos conductuales, fisiológicos, sensoriales, de la atención, motores o afectivos que organizan un estado equilibrado y alerta.

Se supone una base constitucional o biológica y madurativa en sus patrones sensoriales, motrices e integradores, pero también los patrones del cuidado temprano pueden ejercer una influencia considerable sobre el modo en que se desarrollan dichas pautas constitucionales y madurativas y pasan a ser parte de la personalidad del niño.¹⁴⁾

2.3.1.Diagnóstico del trastorno de la regulación

A los niños con TR se les suele describir como niños “*excesivamente sensibles*”, “*de temperamento difícil*”, “*demasiado reactivos*”, según la **Clasificación Diagnóstica: 0 a 3 (CD 0-3)** publicada por primera vez en el año 1995 y actualizada para el 2013.⁴⁵⁾ Esta clasificación nació con el objetivo de que fuera: “*Una guía inicial para facilitar el diagnóstico clínico y la planificación, así como la comunicación y la investigación adicionales a clínicos e investigadores*”.

El diagnóstico debe incluir una dificultad sensorial, motriz o de procesamiento junto con uno o más síntomas conductuales, en la siguiente lista se proponen los signos y síntomas generales para sospechar del trastorno de la regulación:

- Reactividad excesiva o insuficiente a sonidos, luces brillantes, colores, imágenes visuales nuevas o impactantes.

- Reactividad táctil excesiva al vestirse, bañarse, frotación, evitación del contacto con texturas y/o hipersensibilidad oral (textura de comestibles).
- Reactividad insuficiente al contacto o dolor.
- Reactividad excesiva o insuficiente a posturas (reacciones de equilibrio, inseguridad gravitacional) y al movimiento.
- Reactividad excesiva o insuficiente a olores y/o a la temperatura.
- Tono y estabilidad musculares pobres (hipotonía o hipertonia, fijación postural o brusquedad de movimientos).
- Déficits cualitativos para modular la actividad motriz (fina y gruesa).
- Déficits cualitativos para articular sonidos (para imitar sonidos a los 8 meses; para encontrar palabras a los 3 años).
- Déficits cualitativos para el procesamiento visoespacial (para reconocer rostros a los 8 meses; para movilizarse según su dirección intencional a los 2.5 años; para la clasificación y reconocimiento de formas a los 3 años).
- Déficits cualitativos para prestar atención y mantener el interés.⁴⁵⁾

Una vez que se ha determinado si el niño presenta un problema en la regulación, se puede establecer qué tipo de trastorno es (hipersensible, hiposensible, desorganizado motor, impulsivo u otro si es que no se explica la conducta por los puntos anteriores pero se cumplen los criterios diagnósticos) describiendo la reacción que tienen los niños ante estímulos externos e internos.¹⁴⁾

Así los niños pueden clasificarse en hipersensibles, que a su vez se pueden describir como temerosos cautos o negativistas desafiantes. En el primer caso, se describe un niño a disgusto de los cambios con excesivas preocupaciones, miedos e inhibiciones, así como fácilmente irritable; en el segundo caso sobresale su negativismo y testarudez y se añaden actitudes de desafío y controladoras. Son hiperreactivos, por ejemplo, a los sonidos y suelen tener problemas en la regulación del tono muscular. Para los niños que se clasifican como hiporreactivos, los signos se suelen describir como: desinterés en las relaciones, pueden parecer apáticos, retraídos, fácilmente fatigables, presentan conducta y juegos limitados, poca reactividad al estímulo, entre otros.¹⁴⁾

De este modo los trastornos de la regulación se pueden manifestar ya sea con una hipo o hiperexcitabilidad ante los estímulos, con alteraciones en el comportamiento o en mediciones desde su expresión fisiológica. Algunos puntos a considerar para el diagnóstico, como ya se ha descrito, ponen énfasis en el procesamiento sensorial de tal forma que establecen su diagnóstico con base a evaluar la sensibilidad aumentada o disminuida a los estilos sensoriales diversos y a la forma de respuesta que el niño presenta.⁸⁾ Sin embargo, otros enfatizan más los aspectos conductuales o comportamentales, tal es el caso de la doctora DeGangi, quien ha trabajado para la creación de un instrumento que logra identificar los puntos de diagnóstico temprano basados en la autorregulación, atención, sueño, alimentación, tacto, movimiento, audición y lenguaje; así como en las respuestas al sonido y estímulos visuales. Por último, DeGangi analiza el apego, funcionamiento y emociones del niño, y describe que, si bien la regulación puede afectar todo el organismo y su desarrollo, las expresiones clínicas pueden darse de forma aislada o estar más

exacerbadas en algunos puntos. El instrumento diseñado a partir de estos puntos consta de 58 ítems divididos en nueve apartados con las subescalas antes mencionadas. Es un instrumento que se contesta por el cuidador primario, en un lugar donde se encuentre cómodo y con un experto en el instrumento que puede contestar sus dudas durante el llenado; el llenado se hace marcando la opción dentro de las respuestas predeterminadas que van desde: 1) nunca, algunas veces, 2) sí actualmente/ frecuentemente, 3) sí- en el pasado, donde a la primera opción se le asigna un puntaje de cero, a la segunda dos y la tercera uno. El total de los puntos por cada subescala se incluyen en las tablas en las que se califica de acuerdo con la edad del paciente y la adquisición del dominio. (Ver el instrumento DeGangi en Anexo 2).^{27,39)}

También se pueden presentar dificultades de autorregulación de dominio (es decir, dificultades para regular la labilidad emocional, auto-consolarse, dificultad para aceptar el cambio en la rutina y el contacto por otros).^{9,11)} Los niños con estas manifestaciones pueden tener temperamento difícil y exhiben comportamientos problemáticos en su entorno social, por lo que los padres se pueden manifestar como insatisfechos con su paternidad o con frustración.⁴⁶⁾

2.3.2. Funcionalidad adecuada a partir de una regulación exitosa

El producto final de una regulación favorable sería una adecuada funcionalidad. La funcionalidad para Piaget es la construcción del sujeto epistémico que es dependiente de la adecuada maduración sistémica con integridad orgánica, comprensión y entendimiento de la operación y cooperación, la transmisión educativa y cultural de cada sociedad y la obtención del equilibrio de tipo autorregulación: "...los desequilibrios de partida son un hecho y como la búsqueda de coherencia es otro (que la lógica expresa de un modo normativo), queda por explicar el paso de los primeros a la segunda, lo cual es la tarea propia de la teoría de la equilibración".⁴⁷⁾

La integridad de un órgano y la adecuada maduración de este para la funcionalidad del sistema, son factores en común que se deben tener por especie para poder manejar el máximo de funcionalidad; somos dependientes de nuestra genética y la evolución de la misma. Pero aun dentro de las variaciones en la expresión cromosómica éstas se mueven en rangos amplios que nos permiten ser únicos,⁴⁸⁾ y es en esta suma de variables donde se presentarán para cada individuo las ventajas o desventajas para enfrentar los diferentes retos intrínsecos y extrínsecos.

En un sistema abierto se puede describir no sólo la homeostasis del sujeto como la adecuada respuesta fisiológica del organismo ante un estímulo estresante, sino como un conductor de respuestas y transportador de modificaciones del medio ambiente para su mejor desarrollo y capacidad de resolución de problemas.

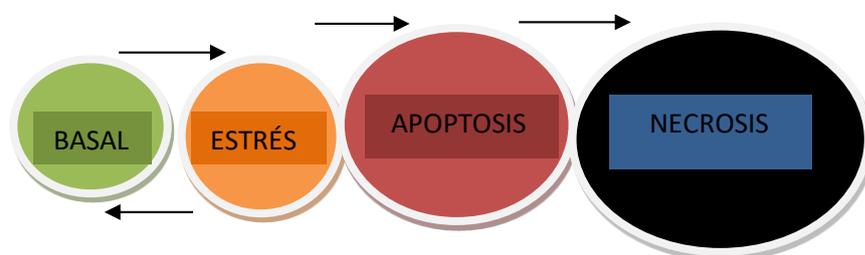
El ambiente es un colaborador del desarrollo humano y el humano está condicionado al equilibrio que puede realizar con el ambiente. La respuesta ante los

estímulos internos y externos crea un sujeto en homeostasis; sin embargo, si los estímulos estresantes sobrepasan los parámetros determinados en cada individuo o el tiempo ante el estímulo es demasiado largo, el organismo en un sobre-esfuerzo por responder ante el reto podría crear nuevos parámetros para su funcionamiento, desatando el inicio o la consolidación de una homeorresis.⁴⁹⁾ Si el desequilibrio ha desaparecido como resultado de una adecuada respuesta o un tratamiento adecuado que aporte las necesidades para el mantenimiento de la homeostasis, el sujeto regresa a un estado de normalidad. No obstante, puede permanecer con secuelas en el funcionamiento celular, tisular u orgánico. La magnitud de las secuelas dependerá de la edad en la que se presentó el evento disruptor, su duración y severidad. Si el desequilibrio ha desaparecido como resultado de la adaptación del organismo a un estado de desequilibrio crónico, el sujeto quedará en homeorresis.⁵⁰⁾

2.4. Respuesta al estrés celular por daño agudo o disfuncionalidad del sistema

Entre la homeostasis y la respuesta inflamatoria se encuentran estados intermedios de respuesta al estrés, que funcionan activamente al modificar los parámetros vitales del interior de la célula y establecen la reacción adaptativa al estrés ²²⁾

Los posibles estados celulares son: basal, en estrés, apoptosis y necrosis. El paso de uno a otro solo se presenta cuando los mecanismos de control son superados.



Esquema1. Transición de los posibles estados celulares. Las flechas señalizan los puntos de retorno del estrés celular a los estados basales y los de no retorno hasta la necrosis.

Pero las situaciones celulares no son aisladas cuando una célula se encuentra frente a un reto, las células vecinas se pueden encontrar en un estado de alerta secundario a la información del daño vecino o en un proceso de apoptosis para limitar el daño. Así los mecanismos extrínsecos reclutan un conjunto de células expuestas y se pasa ahora al nivel de respuesta del tejido.⁴⁾ Un ejemplo de esto es la hipoxia, que genera a nivel celular la expresión de transportadores de glucosa y el cambio a glucólisis anaerobia, mientras que el nivel tisular produce angiogénesis.²²⁾

Si partimos del supuesto de que la asfixia, u otra agresión directa, provoca el daño y la persistencia de dicho daño consolida trastornos en la función del cerebro, entonces postulamos que la disfunción de este último órgano se deberá reflejar en modificaciones de mediadores inflamatorios. Esto porque la inflamación, entendida como una respuesta de estrés, no sólo resulta de la presencia de microorganismos o de moléculas liberadas por daño a los tejidos, sino también –y esto es fundamental para nuestro trabajo- por la disfunción de los mismos.

2.4.1.Estrés celular

Los requerimientos basales de las células provienen de nutrientes, oxígeno y factores de crecimiento. Así, si los sensores fisiológicos detectan falta de aminoácidos, de glucosa o hipoxia, se genera una respuesta de estrés. La reducción de los niveles de ATP y el aumento de lactato, generados también por la hipoxia, son otros inductores de la respuesta de estrés.⁵¹⁾ Otras variables reguladas a nivel celular son las concentraciones de iones y electrolitos y con ello el volumen, la osmolaridad, el potencial de membrana y el pH. Diversas circunstancias de estrés celular inducen incrementos sustanciales en la producción de proteínas de choque

térmico, cuyas funciones principales son facilitar la readquisición de la estructura funcional tridimensional de las proteínas desnaturalizadas o, en su caso, su degradación.²²⁾ Se producen por modificaciones en la temperatura, la presión osmótica, pH y los niveles de oxígeno; también por daño estructural, daño al ADN (estrés genotóxico) y presencia de compuestos ambientales (estrés xenobiótico). El receptor NRF2 detecta el incremento de especies reactivas del oxígeno (estrés oxidante) y una de las consecuencias de esto último, el daño al ADN, es detectado por la conocida proteína p53 cuya activación repercute en la detención del ciclo celular y en la reparación del ADN.⁵²⁾

Cada célula en lo individual posee entonces mecanismos intrínsecos para responder a condiciones de estrés o de alerta con los cuales busca regresar a su estado basal de funcionamiento. Si las respuestas de estrés fallan, entonces se inicia el proceso de muerte celular, inicialmente por apoptosis y finalmente por necrosis. Las células también poseen mecanismos extrínsecos de señalización a las células vecinas e inducen en ellas respuestas adaptativas aún antes de estar sometidas al estímulo generador de estrés. Un caso muy relevante es la hipoxia: su sensor (HIF-1) induce angiogénesis y eritropoyesis a nivel tisular, y a nivel celular proliferación y modificaciones en el metabolismo de la glucosa y del hierro, todo ello a través de la modulación de la expresión de decenas de genes.^{22,51)}

Existen otras alteraciones que incrementan el estrés celular como la cronicidad de un estímulo, lo que repercute en la funcionalidad basal de la célula y su adecuado funcionamiento, teniendo como consecuencia final una vida más corta o un rediseño de las funciones para las que fue genéticamente programada, lo que puede resultar

en mandar información a células vecinas y modificar su funcionamiento y respuesta.⁵³⁾

2.4.2.Estrés tisular

La funcionalidad de los tejidos resulta del estado de cada una de las células del conjunto que lo forman. Es decir, dado que en un mismo tejido puede haber células plenamente funcionales, en distintos grados de disfunción, o incluso ya en pleno proceso de muerte por apoptosis o necrosis, su funcionamiento y capacidades adaptativas pueden variar enormemente. Al estado en el que las respuestas de estrés aún no han provocado la inmigración de neutrófilos ni la formación de exudado, se le ha llamado inflamación de bajo grado o parainflamación.^{54,55)} En ésta característicamente se encuentran activados los macrófagos residentes. Otras células muy activas en el estrés tisular son las neuronas, que son capaces de responder con neuropéptidos a la presencia de citocinas proinflamatorias como la IL-1, y a variaciones en parámetros vitales como la temperatura, el pH, el volumen y la presión osmótica. Los cambios en el número de células totales y relativas a los otros grupos celulares, sus interacciones y su posición con respecto a las demás, pueden también generar respuestas de estrés. Lo mismo sucede por ejemplo con los niveles de nutrientes, los productos de desecho y las características del líquido intersticial. Muchos de los sensores que regulan la homeostasis de los tejidos aún se desconocen.²²⁾

2.4.3.Estrés sistémico

Si las respuestas intrínsecas de los tejidos son insuficientes para modular las perturbaciones a su homeostasis y por tanto volver a su estado funcional, entonces se inicia el reclutamiento de neutrófilos y monocitos de la circulación. En ese punto del proceso se puede decir que existe ya una respuesta inflamatoria como tal. Mediadores producidos por macrófagos, células cebadoras, u otras células específicas del tejido en cuestión actúan sobre otros grupos celulares que responden en un nuevo intento de eliminar las fuentes de perturbación y subsecuentemente reparar los tejidos.⁵⁶⁾ Sin embargo, en ese intento la respuesta inflamatoria también es capaz de producir un daño extenso. Si la respuesta inflamatoria tampoco logra librarse del reto, los tejidos pueden modificar los intervalos y el punto de referencia de algunas variables, buscando adaptarse a las nuevas condiciones (homeorresis). Esto puede a largo plazo dar lugar a enfermedades e incluso la muerte.⁵⁷⁾ Los propios mecanismos de resolución y de reparación de tejidos pueden ser fuente de disfunción permanente, por ejemplo por la formación de tejido fibroso.²²⁾

2.5.Inflamación

Los estímulos que inician el proceso inflamatorio pueden ser de origen exógeno, que van desde simples irritantes hasta traumatismos graves, pasando por cuerpos extraños, alérgenos, factores de virulencia y compuestos tóxicos, que generan desde trastornos leves y transitorios de la función hasta daño extenso irreversible. Sin embargo, son los estímulos endógenos los que nos interesa recalcar. Proviene de los productos de la disfunción o del daño de células y/o tejidos, provocados por

los mencionados agresores externos o bien por trastornos internos. La implicación más importante de esto último es que no se requiere de una agresión externa para iniciar una respuesta inflamatoria, sino que para ello es suficiente la disfunción de un tejido.⁵⁴⁾ La inflamación misma es capaz de inducir disfunción o daño, perpetuando el proceso. Así, cualquiera que sea la causa de la disfunción, si esta no se corrige puede conducir a inflamación crónica y eventualmente a repercusiones sistémicas de la misma.²²⁾

Mencionamos anteriormente que en un mismo tejido se pueden presentar todos los estados celulares asociados a la inflamación, frente a determinados retos, y la inflamación puede actuar como inducción endógena cuya presencia revela la existencia de estrés, disfunción o daño tisular. La liberación de ATP por daño tisular activa entre otras cosas al inflamosoma y a los nociceptores lo que implica que el sistema nervioso central (SNC) también recibe señales de daño tisular en un escenario agudo.⁵⁸⁾ Los procesos de regulación y reparación tienen la responsabilidad evolutiva de atenuar la disfunción y el estrés tisular mientras los tejidos se reintegran a la homeostasis general del organismo.²²⁾

2.5.1. Medidores de la inflamación

Los mediadores inflamatorios poseen distintas propiedades biológicas. Pueden ser proteínas, lípidos, aminas y gases. Los mediadores proteicos incluyen quimiocinas, citocinas, proteínas de fase aguda, péptidos vasoactivos, proteínas de la coagulación, enzimas y fragmentos del complemento. Participan en la actividad quimiotáctica para leucocitos (quimiocinas, fragmentos del complemento); en la activación endotelial y de leucocitos (citocinas como IL-1, IL-6 y genHMGB-1); en la

inducción de producción de citocinas, el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (proteína C reactiva) y en la opsonización de células muertas y bacterias (proteína C reactiva, fragmentos del complemento); en la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (péptidos vasoactivos, compartido con aminas vasoactivas); en el control del sangrado y limitación de la extensión del daño, además de la fibrinólisis (proteínas de la coagulación); en la degradación de proteínas de la matriz extracelular y de las membranas plasmáticas (proteasas), y finalmente en la inhibición de la respuesta inflamatoria (citocinas como IL-10 y TGF β).²²⁾

Los mediadores lipídicos de la inflamación derivan de los ácidos grasos de cadena larga que forman parte de los fosfolípidos de membrana. Al inicio de la respuesta inflamatoria la fosfolipasa A2 activada genera ácido araquidónico (AA) del que a su vez derivan los prostanooides (prostaglandinas-PG y tromboxanos-TX), y los leucotrienos (LT). Provocan vasodilatación (PGE2 y PGI2, prostaciclina, factores activadores de plaquetas, PAF), dolor y fiebre (PGE2); vasoconstricción y agregación plaquetaria (TXA2 y PAF); aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de leucocitos (PAF); migración de neutrófilos y fibroblastos; regulación de la síntesis, secreción y activación de MMPs (LT); inhibición de la agregación plaquetaria (PGI2); e inducción de la síntesis de colágeno, diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, y síntesis de TGF β (cisteinil LT). Conforme el proceso inflamatorio avanza las enzimas producidas cambian y las lipoxinas (LX) y el ácido epoxieicosatetraenoico (EET), también derivados del AA, sustituyen a prostanooides y LT.⁵⁹⁾ Los nuevos mediadores inhiben al factor de

transcripción NF- κ B e inhiben la migración de neutrófilos, además de facilitar la de monocitos. Empieza con ellos la resolución activa de la inflamación. Eventualmente los ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) sustituyen al AA como fuente de mediadores lipídicos. Del EPA derivan las resolvinas de la serie E, y del DHA las resolvinas de la serie D, las protectinas y las maresinas, mediadores de la resolución de la inflamación y de la reparación de tejidos.²²⁾

Las resolvina son pequeñas moléculas estereoespecíficas que se derivan enzimáticamente de EPA y DHA, PUFA n-3. Las acciones antiinflamatorias de RvE1 incluyen una potente regulación del tráfico y la activación de leucocitos polimorfonucleares (PMN) RvE1 también regula los niveles de mediadores de péptidos proinflamatorios inhibiendo la migración de células dendríticas y la liberación de citocinas, muestra acciones importantes sobre las respuestas funcionales de las células estructurales. Por tanto, RvE1 muestra características in vitro e in vivo de un mediador para disminuir los niveles de moléculas proinflamatorias. Las resolvinas de la serie D se derivan enzimáticamente del DHA. El DHA endógeno puede servir como sustrato para la 15-lipoxigenasa (ALOX15) que transforma el PUFA en 17S-hidroperoxi-DHA (17S-H (p) DHA. Este intermedio biosintético fundamental se puede convertir en varios compuestos bioactivos, incluida la resolvina D1 (RvD1), RvD2, RvD3 y RvD4. Al igual que RvE1, RvD1 también se inactiva mediante la conversión inicial a 17-oxo-RvD1 .⁶⁰⁾

Cuando los daños en las estructuras cerebrales se han dado, la homeostasis se adapta a las nuevas condiciones en un fenómeno de homeorresis, aun con esta

adaptación del sistema suelen presentarse manifestaciones de cambio. Estas manifestaciones pueden ser sutiles o claramente determinantes en las patologías funcionales del sujeto.

2.5.2.Mecanismos de resolución

Además de las ya mencionadas moléculas de resolución como las lipoxinas, resolvinas E y D y las maresinas, dentro de los mecanismos de resolución de la inflamación se encuentran los asociados a macrófagos que son clave durante el proceso inflamatorio, por su plasticidad se adaptan y cambian su función. Primero como monocitos y después con su activación de macrófagos en el tejido dañado y posteriormente las poblaciones iniciales cambian a otras de fenotipo antiinflamatorio productoras de IL10. El estrés celular suele acompañarse de producción de glucocorticoides que tiene múltiples efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Cuando la resolución se está llevando a cabo, las citocinas IL10, TGF- β e IL-13 incrementan su producción.⁶¹⁾ Esta lista de mediadores protectores incluye hormonas, glucocorticoides, receptores solubles de citocinas y otros factores antiinflamatorios.⁶¹⁾

2.5.3.Conclusión del control homeostático

Las propiedades y las funciones características de las distintas células, los diferentes tejidos y el organismo en su conjunto se mantienen debido a que existen mecanismos fisiológicos en diferentes niveles jerárquicos para regular variables críticas. Esta capacidad, conocida como control homeostático, se sustenta en la presencia de sensores especializados que permanentemente monitorizan dichas

variables y a partir de ello generan señales cuyo blanco son células efectoras que mantienen las variables dentro de los intervalos dinámicos fisiológicos. Cuando la intensidad, la frecuencia o la permanencia de un reto provocan que las fronteras fisiológicas de los intervalos dinámicos se superen hacia arriba o hacia abajo, se genera una perturbación de funciones a nivel celular, tisular o sistémico. ²²⁾Con ello se induce una nueva serie de señales de alerta que da inicio a las llamadas respuestas de estrés, dirigidas a restablecer las funciones alteradas. Si las respuestas de estrés no logran dicho objetivo, se inicia entonces la fase inflamatoria de este proceso. Así, la inflamación puede verse como el estado opuesto al de la homeostasis, en donde las respuestas de estrés existen como parte de un continuo entre estos dos extremos. La intensidad del reto y las características del organismo definen si la inflamación se presenta de manera rápida o paulatina.

Los descubrimientos posteriores al conocimiento de cómo se da el proceso de reparación de daño a partir de la inflamación dieron inicio a la afirmación de que el sistema nervioso autónomo puede controlar la magnitud de la respuesta inmune innata de los mamíferos. Los potenciales de acción que viajan en el nervio vago hasta el bazo y otros órganos culminan en la liberación de acetilcolina, la cual inhibe eficazmente la producción de citocinas proinflamatorias por las células inmunes innatas.⁶¹⁾

2.6. Reflejo inflamatorio

Actualmente se sabe que existe una regulación neural autonómica de la respuesta inmune (reflejo inflamatorio) más rápida, delimitada e integrada que los mecanismos anti-inflamatorios humorales que son lentos, difusos y dependientes de gradientes

de concentración.⁶²⁾ El llamado arco reflejo en su línea aferente está formado por neuronas sensoriales que son estimuladas por IL-1 β ; conectan en el tallo cerebral y a su vez con el núcleo motor del vago donde se inicia el arco eferente.^{62,63)} El principal efector del reflejo inflamatorio es el nervio vago, por lo que intervenciones para suprimir su función o para estimularla explican la modulación de la inflamación en diversos padecimientos: Por ejemplo la estimulación eléctrica de éste suele ser un recurso en el síndrome de depresión mayor.²⁸⁻³¹⁾ En cuanto a los efectos inmunomodulatorios de las eferencias del nervio vago, la estimulación eléctrica del nervio vago distal inhibe la respuesta inflamatoria local.⁶⁴⁾

2.6.1.Ruta colinérgica

Dentro de la ruta colinérgica antiinflamatoria es coadyuvante la inhibición de la síntesis del TNF- α periférico, por mecanismos que involucran la participación de las eferencias del nervio vago que vincula las rutas aferentes de este nervio con células como los macrófagos, que a su vez expresan la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de la acetilcolina, y media la actividad antiinflamatoria del nervio vago.⁶⁵⁾

La relevancia funcional de la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de macrófagos en la ruta colinérgica antiinflamatoria se evaluó usando oligonucleótidos antisentido para la subunidad $\alpha 7$. La inhibición de la expresión de la subunidad $\alpha 7$ restaura la respuesta del TNF- α inducido por endotoxina en presencia de nicotina, en tanto que, en condiciones similares, los oligonucleótidos de las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 10$ no logran disminuir la secreción de TNF- α en presencia de nicotina. Los macrófagos peritoneales aislados de ratones deficientes para la subunidad $\alpha 7$ no responden a

la acetilcolina ni a la nicotina y continúan produciendo TNF- α en presencia de agonistas colinérgicos.⁶⁵⁾

De la misma manera, consideramos como un hecho que el sistema nervioso central regula una parte de las respuestas inflamatorias sistémicas, ya que diferentes estudios han descrito que responde a efectos como la endotoxina a través de mecanismos humorales y a la estimulación eléctrica directa del nervio vago periférico in vivo durante la endotoxemia letal en ratas en donde se observó que éste inhibió la síntesis de TNF- α en el hígado, y atenuó las cantidades máximas de TNF en suero evitando el desarrollo de shock.⁶⁴⁻⁶⁶⁾

2.6.2. Interacción del nervio vago en los procesos neuroendocrinoimmunológicos

La activación de las fibras nerviosas vago aferentes por endotoxina o citocinas propicia las respuestas anti-inflamatorias hipotálamo-pituitaria-adrenal. Sin embargo, aún se conoce poco sobre el papel de la señalización eferente del nervio vago en la modulación de la inflamación y la variabilidad de sus respuestas. Hoy en día diferentes grupos de investigación se han propuesto describir las respuestas inmunológicas y endocrinas que se dan desde su interacción con el sistema nervioso central. Por ejemplo, la acetilcolina, principal neurotransmisor vagal y neuroinmunomodulador, logra atenuar significativamente la liberación de citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, pero no la de citocina antiinflamatoria IL-10 en cultivos de macrófagos humanos estimulados con lipopolisacáridos.⁽²³⁾ Ello por medio de mecanismos postranscripcionales.⁶⁷⁾

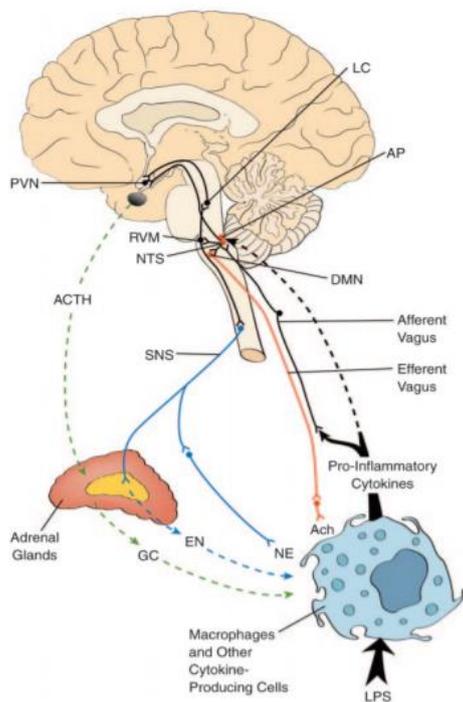
En la actualidad es un hecho que no solo las interrupciones biológicas de tipo infeccioso, de efecto agudo, o por enfermedades crónicas degenerativas conocidas, son efectoras de la producción de proteínas y citocinas proinflamatorias. Se sabe con certeza que procesos psicológicos suelen hacer este mismo efecto sobre un sujeto ya que este tipo de alteraciones se dan por el mismo sistema neuroendocrino-inmunológico.^{68,69)}

Todas las células productoras de citocinas expresan receptores para una amplia variedad de neurotransmisores; las variaciones de la concentración local y sistémica de estos mediadores solubles del sistema nervioso, regulan la liberación y la secreción de citocinas modulando la respuesta inflamatoria. Al mismo tiempo, la concentración local o periférica de las citocinas, al ser neuromoduladoras, influyen sobre las respuestas del sistema nervioso central, lo que establece una estrecha comunicación entre los dos sistemas.⁶⁹⁾

La respuesta inmunológica desde el nervio vago se lleva a cabo de manera aferente cuando éste se activa por la elevación de la concentración periférica de citocinas y transmite dicha información hasta el complejo dorsal vagal (DVC), o directamente sobre el área postrema (AP) que puede detectar el aumento de citocinas periféricas por su limitada barrera hematoencefálica. Por dichas regiones anatómicas del cerebro es donde se transmite este estímulo al núcleo del tracto solitario (NTS) y al núcleo paraventricular (NPV), para el inicio de una modulación neuro-hormonal mediada por el eje hipotálamo-hipófisis adrenal y el sistema nervioso central, de la respuesta inflamatoria.⁶⁹⁾ *Esquema 2.*

La función inmunomoduladora del sistema nervioso central (SNC) es dual, ya que posee la capacidad de estimular o inhibir la respuesta inflamatoria, por medio de la secreción de neurotransmisores como la noradrenalina (NA) y la adrenalina en los órganos linfoides, así como por la ruta colinérgica. Ésta conecta al sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP) con las células productoras de citocinas a través del neurotransmisor acetilcolina.⁷⁰⁾

Esquema 2



Esquema 2. Participación del sistema nervioso autónomo en la regulación de la inflamación a través del nervio vago, con la participación del reflejo inflamatorio. El arco aferente del reflejo está formado por neuronas sensoriales del vago, estimuladas por $IL-1\beta$ y por otras moléculas (aún no especificadas endógenas o exógenas) que hacen sinapsis con interneuronas del tallo cerebral, que a su vez se conectan con el núcleo motor del vago e inician el arco eferente (esquema tomado de Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. Mol Med. 2003).

Puede ser posible utilizar esta vía inhibitoria con ventaja terapéutica, porque la estimulación eléctrica selectiva del nervio vago inhibe la producción de TNF- α , IL - 1 y otras citocinas y previene la patología asociada con artritis, colitis, lesión de tejido isquémico, y otros síndromes en modelos experimentales.⁶¹⁾ La inmunidad innata está regulada negativamente por las señales que se originan en las neuronas sensoriales sensitivas como se confirmó en experimentos realizados en un tipo de gusano primitivo.⁶¹⁾

2.6.3.Efectores inflamatorios para el nervio vago

Se ha encontrado que diversos efectores inflamatorios estimulan señales neurales aferentes en el nervio vago que aumentan las respuestas de fase aguda, inducen fiebre e incrementan la expresión de la IL-1 β en el cerebro.⁷¹⁾ Las señales del nervio vago aferente son transmitidas a la formación reticular, locus ceruleus, hipotálamo y complejo vagal dorsal conduciendo a un aumento de hormona adrenocorticotropina (ACTH) en la hipófisis anterior.⁷²⁾ Estas señales aferentes, como ya lo hemos mencionado, provocan un aumento en los niveles sistémicos de glucocorticoides y otros mediadores que pueden inhibir la liberación de citocinas proinflamatorias del sistema inmune.^{34,73)} Las fibras sensitivas ascendentes del nervio vago que hacen sinapsis en el NTS, situado en la parte superior de la médula, pueden también inhibir la liberación de citocinas.⁶²⁾

Recapitulando, el sistema nervioso central recibe señales del sistema inmune a través de vías humorales y neurales. IL-1 β , TNF- α y otros mediadores

inmunológicos pueden tener acceso a centros cerebrales sin barrera hematoencefálica, conocidos como regiones circunventriculares, o pueden penetrar a otras regiones del cerebro por sistemas de transporte activo. Así, los niveles tisulares de IL-1 β y endotoxina, mucho menores que los requeridos en suero para transmitir señales al cerebro por vía humoral, pueden activar señales aferentes del nervio vago. La activación del nervio vago por estas concentraciones extremadamente bajas puede inducir alteraciones de la conducta que incluyen aversión al alimento y fiebre (por ejemplo, la anorexia se presenta en diferentes alteraciones neuro-psicológicas).⁶⁴⁾

Concluiremos definiendo que el reflejo inflamatorio se compone de un brazo aferente o sensitivo y uno eferente o motor que dan por resultado una reacción antagónica, delimitada y rápida que es mediada de manera autonómica. En el reflejo inflamatorio, la activación de la rama eferente del nervio vago propicia la liberación de acetilcolina que se une a la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico para acetilcolina portado por macrófagos y otras células productoras de citocinas, disminuyendo así la actividad de transactivación y translocación de la subunidad p65 del factor nuclear kB (NF κ -B) y estimulando la vía antiinflamatoria.^{64,72)}

La respuesta colinérgica antiinflamatoria se activa, al parecer, por las señales provenientes del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal y el SNC. Las citocinas proinflamatorias liberadas ante un estímulo antigénico pueden activar la señalización de aferencias vagales y, de manera subsiguiente, ya sea directa o indirectamente (a través de neuronas del NTS) activan eferencias vagales en el núcleo motor dorsal del vago (DMN).⁶⁷⁾

La vía colinérgica antiinflamatoria también puede ser activada por la señalización mediada por citocinas vía el área postrema. Por lo que en conjunto con las fibras eferentes colinérgicas, la ruta colinérgica antiinflamatoria puede estar constituida por el NTS y el DMN. Estos pueden ser estimulados por las citocinas proinflamatorias a través de los mecanismos neuronales (aferencias del vago) o humorales.⁷²⁾

2.6.4. Interacción directa del sistema inmune y la capacidad regulatoria del sistema nervioso autónomo.

Ahora entendemos que una parte de la activación del sistema nervioso autónomo en sus dos vertientes proviene de estímulos inmunológicos, como las citocinas, que contribuyen a la modulación de la inflamación. El SNS regula negativamente la respuesta inflamatoria por medio de los β -adrenoreceptores. La noradrenalina puede incrementar la liberación de TNF- α , e incrementar la estimulación secundaria a través de los α -adrenoreceptores.⁷⁰⁾

Por lo tanto, la activación de la ruta colinérgica antiinflamatoria puede contrarrestar la excesiva liberación de TNF- α . Esta ruta y el SNS también actúan de forma sinérgica para controlar la respuesta inflamatoria. El SNS puede inducir inmunoregulación negativa a través de los β -adrenoreceptores, por la regulación negativa de la producción de citocinas mediada por el nervio vago, a través de receptores nicotínicos de acetilcolina que contienen la subunidad $\alpha 7$. En contraste con los mecanismos de mediación hormonal, la regulación neural de la respuesta inmunológica, como ya se mencionó, es rápida y precisa, por lo que puede ser una

importante respuesta temprana para la inflamación periférica y es dependiente de una estructura altamente sensible a los cambios homeostáticos y situaciones disruptivas como los que se presentan en los trastornos de la regulación.⁷⁰⁾

2.6.5. Interacción clínica en la reorganización del sistema nervioso central y marcadores inflamatorios

Nos encontramos cada vez más cerca de poder explicar cómo las diferentes ramas del nervio vago interfieren en nuestras homeostasis. En un humano consciente esto puede ser tan poco visible a nivel celular o tan evidente como el cambio de la respuesta cardíaca o respiratoria ante un estímulo agudo como un susto o después de correr; incluso ante alteraciones crónicas o estrés tóxico en la vida diaria, que lo reflejamos es estados de ansiedad cuando el sistema regulatorio ha sido superado y modifica la funcionalidad adecuada ante un estímulo o se encuentra ya en un estado de enfermedad.³⁵⁾

Es por esto que algunos estudios han identificado interacciones entre las patologías propias del SNC y los procesos inflamatorios, lo que conlleva un estado consciente de la enfermedad y un estado inconsciente de la respuesta celular.^{68,74)} En uno de dichos estudios se identificó un grupo de personas que se encontraban con trastorno depresivo mayor. Estos sujetos fueron sometidos a tratamiento a base de inhibidores de la recaptura de serotonina con el objetivo de identificar si existía una relación directa de la mejoría clínica con la respuesta a los procesos inflamatorios. Como resultado, se obtuvo que la mejoría clínica era directamente proporcional a la regulación del proceso inflamatorio, acercándose con el paso de las semanas a

parámetros normales. Sin embargo, aun después de 52 semanas, fecha en que se terminó el seguimiento, no se logró volver a parámetros inmunológicos que se igualaran con los basales de un grupo control.⁷⁴⁾

Como antecedente importante de estudios en niños, en el 2017 se publicó un estudio que relaciona la respuesta de biomarcadores inflamatorios y el desarrollo motor en niños prematuros.⁷¹⁾ Los recién nacidos presentaron una disminución significativa en los niveles plasmáticos de IL-6, IL10, CXCL8 /IL 8 e IP10 durante las primeras semanas de vida. Ocurrió lo contrario con TNF- α , CCL2 / MCP - 1, CCL5 / RANTES y BDNF. Hubo un aumento más pronunciado de TNF y BDNF 48 h después del nacimiento. Con respecto a IL-12p70, IL-1 β , CXCL9 / migración y GDNF, no se observaron diferencias entre diferentes puntos temporales. Sus resultados, al parear la variable de alteración motora después de las 34 semanas pos fecha de última menstruación y en seguimiento con moléculas de la inflamación, muestran niveles más altos de factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) en el grupo con un desarrollo motor inferior al esperado; mientras que los valores de IL-1 β y CXCL8 / IL-8 fueron mayores en el grupo con desarrollo motor típico. Concluyen que las mediciones de citocinas y factores neurotróficos en orina pueden ser útiles en el seguimiento del desarrollo motor en neonatos prematuros.⁷¹⁾

Parte de la evidencia del vínculo entre procesos inmunes y de neuroregulación se ha dado en el estudio de trastornos del espectro autista. Varios investigadores han reportado una frecuencia más alta de manifestaciones alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergia a alimentos en niños con autismo. Además se ha reportado que el control de la condición alérgica ha

resultado en una mejoría de los síntomas conductuales.⁷⁵⁾

La presencia de alergias en niños y niñas con autismo se ha relacionado con el hecho de que su sistema inmune en la periferia está dominado por el eje de linfocitos colaboradores tipo 2 (Th2 -T helper 2), o sea, que la producción de citocinas mantiene a los linfocitos colaboradores tipo 2 en predominio sobre los linfocitos colaboradores tipo 1 (Th1- T helper 1).⁷⁶⁾

En resumen, las premisas básicas establecen que la presencia de trastornos regulatorios o enfermedades del llamado grupo mental, implican dificultades en el proceso de la organización neurológica; vinculadas con alteraciones en procesos neurovegetativos, del procesamiento sensorial y de funciones cognitivas básicas como la atención, la capacidad de resolución de problemas del día a día, y la regulación emocional. Todas éstas altamente dependientes de la adecuada funcionalidad del nervio vago y su relación con el sistema reticular e interacción con áreas corticales. Del mismo modo el tallo cerebral y el sistema vagal participan en la modulación inmunológica, lo que nos hace pensar en la importante relación entre la expresión clínica en los trastornos regulatorios y la adecuada homeostasis de las estructuras y funciones del sistema nervioso que modula los marcadores inflamatorios.

2.6.6. Interacción de la ruta colinérgica con procesos neurovegetativos de la actividad cardíaca

El corazón es inervado por las dos divisiones del sistema nervioso autónomo; la disfunción del sistema nervioso autónomo que ocurre después de un infarto al

miocardio se refleja en la alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca dependiente de la organización simpática y parasimpática, y los cambios en esta variabilidad se ha evaluado e identificado como un buen predictor de mortalidad. En el corazón, el sistema inmunológico presenta macrófagos residentes y miocitos cardíacos, los cuales son la principal fuente de TNF- α ; se han detectado receptores para el TNF- α en los miocitos del corazón, mismos que pueden ser activados por la disfunción del tejido y el daño agudo.⁷²⁾

Lo anterior es importante recordarlo ya que las interacciones en la ruta colinérgica se dan con la llegada de señales entrantes (eferentes del nervio vago) que generan potenciales de acción que viajan desde el tronco encefálico hasta el bazo y otros órganos (entre éstos el corazón). Esto culmina en la liberación por células T de acetilcolina, que interactúa con los receptores nicotínicos $\alpha 7$ de acetilcolina en las células inmunocompetentes para inhibir la liberación de citocinas en los macrófagos.⁶²⁾ En un ejemplo clínico, el nervio colinérgico principal del corazón, proporciona una influencia inhibitoria tónica en la frecuencia cardíaca a nivel del nódulo sinoatrial; por lo tanto, estimular el nervio vago disminuye la frecuencia cardíaca. Por el contrario, la estimulación de los nervios adrenérgicos al corazón aumenta la frecuencia cardíaca, y dependiendo de los niveles a los que se somete el sistema y las respuestas a estos, se determinará parte de la susceptibilidad inmunitaria.⁶⁸⁾

De este modo se logra una homeostasis en un órgano clave. Las neuronas barorreceptoras en los senos carotídeos y el arco aórtico detectan cambios en la presión sanguínea y transmiten potenciales de acción aferentes al NTS en el tronco

encefálico. La llegada de estas señales neuronales modula la actividad de las interneuronas que proyectan a los núcleos extendiendo los nervios adrenérgicos y colinérgicos al corazón.^{62,68)}

2.7.Detección de alteraciones en el sistema nervioso autónomo

Una de las mediciones más sencillas de la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNP) se pueden derivar del análisis de los patrones de la frecuencia cardíaca en los que la cuantificación de la amplitud de la arritmia sinusal respiratoria (ASR) provee una clasificación válida y fácil para observar la modulación del SNP vía el nervio vago cardíaco.⁽¹²⁾ Con estos análisis se han descrito relaciones entre las modificaciones de la frecuencia cardíaca y la presencia de trastornos en la regulación.¹¹⁾

2.7.1.La arritmia sinusal respiratoria (ASR)

La ASR consiste en la ralentización normal de la tasa cardíaca (o periodos cardiacos) durante la espiración y la aceleración de la misma durante la inspiración. La tasa cardíaca está normalmente controlada por centros del bulbo raquídeo. Uno de esos centros, el núcleo ambiguo, incrementa la estimulación cardíaca del sistema nervioso parasimpático a través del nervio vago. El nervio vago disminuye la tasa cardíaca e influye la tasa de disparo del nódulo sinoatrial. Durante la espiración las neuronas del núcleo ambiguo están activadas y la tasa cardíaca baja. Inversamente la inspiración desencadena señales inhibitoras del núcleo accumbens inhibiendo la estimulación del nervio vago.¹⁵⁾

Si bien las vías y transmisores responsables de la modulación de las vías respiratorias de la ASR se encuentran actualmente en estudio, los γ -aminobutírico (GABA), la glicina, y la acetilcolina (ACh) son neurotransmisores que han sido implicados en la generación central de la ASR.⁴⁶⁾

Ahora bien, los procesos fisiológicos y conductuales dependen de la retroalimentación neural. La información es recibida en la periferia y transmitida al sistema nervioso central y los reflejos fisiológicos apropiados y las conductas manifiestas son emitidas.⁷⁷⁾ La retroalimentación se enlaza con muchos procesos homeostáticos y produce un patrón rítmico caracterizado por incrementos fásicos y decrementos en la respuesta neural eferente de órganos como el corazón. En muchos sistemas fisiológicos, el control neural eficiente se manifiesta como una variabilidad fisiológica adecuada a la edad y sexo, y se identificó que entre mayor sea la amplitud de estas oscilaciones, más sano es el individuo.⁷⁷⁾ Consideraríamos que a mayor amplitud de la variabilidad fisiológica con la que cuente el individuo para responder a diferentes retos, mayor será el potencial de respuesta y el posible rango de conducta. En la literatura se describe que los individuos con variabilidad fisiológica atenuada podrían exhibir una falta de flexibilidad conductual en respuesta a las demandas ambientales.⁷⁷⁾ Esto se observa en infantes muy enfermos. Por lo tanto, en función de las reacciones al estrés, uno podría esperar que en estos individuos faltará una capacidad autorreguladora para ajustarse rápidamente a los estímulos estresantes.

El estrés resulta en una desorganización de la estructura rítmica tanto de la conducta como del estado autónomo. Por lo tanto, las mediciones de la variabilidad

cardíaca que reflejan esencialmente la función vagal dan una importante caracterización del control central de los procesos autonómicos necesarios para la conducta organizada.⁷⁷⁾

2.7.2.La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).

La frecuencia cardíaca (FC) es uno de los parámetros no invasivos más utilizado en el análisis y en la valoración de la actividad cardíaca ante la regulación autonómica;⁷⁸⁾ sin embargo, en la actualidad no solo se mide cuántos latidos se presentan en un periodo de tiempo, sino en los periodos de tiempo entre latido y latido dentro de un momento o maniobras determinadas. De este modo, la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) se manifiesta en las fluctuaciones de los periodos entre latidos consecutivos como resultado de la interacción de los mecanismos de regulación cardiovasculares. Estas variaciones ocurren como consecuencia de la actividad de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA) manifestándose en lo que algunos autores consideran como un balance simpático-vagal.⁷⁹⁾

Para expresarse entonces una adecuada VFC esperamos una homeostasis constante entre en sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP). El SNP se encarga de realizar una rápida disminución de la FC por impulsos eléctricos vagales de alta frecuencia. Este proceso viene dado por la liberación de acetilcolina en las terminales cardiacas del nervio vago; en cambio, el SNS aumenta la FC mediante impulsos lentos de baja frecuencia, por lo que la respuesta cardiaca ante esta estimulación es más lenta que la del SNP (necesita 20-30 latidos para manifietarse).^{79,80)} .

La relación entre la FC y la VFC respecto a la intensidad y la carga de trabajo es inversamente proporcional; cuanto mayor es la FC, menor es la VFC. Por lo tanto, otros factores que ocasionen que varíe la FC estarán directamente afectando la VFC, como por ejemplo la edad, el estrés o hasta el género.⁸⁰⁾

Así el estudio y análisis de la VFC se ha vuelto una herramienta adecuada para pronósticos en personas aparentemente sanas y en aquellas con patologías .

2.7.3. Estudio de parámetros para la Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Habitualmente, la forma más fácil, rápida y simple de representar gráficamente la VFC es mediante tacogramas, donde el eje vertical representa los intervalos RR (en milisegundos) y el eje horizontal representa el tiempo transcurrido. Los métodos más utilizados para la obtención de datos de la VFC son los que se basan en una transformación de dichos tacogramas al dominio de la frecuencia, las medidas geométricas de los intervalos RR, los análisis no-lineales y las mediciones en el dominio del tiempo, como se muestran en la siguiente tabla.⁸⁰⁾

Tabla1. Parámetros por dominio de tiempo.⁸⁰⁾

	Parámetro	Otras nomenclaturas	Unidad	Definición
Parámetros de análisis de la VFC en la dimensión temporal, mediante los valores en milisegundos entre intervalos consecutivos de los latidos cardiacos, útiles en periodos de registro cortos (5 minutos o menos). (!La abreviación RR puede llevar al equivoco, porque también se utiliza para la tensión arterial. Por este motivo a menudo se suele utilizar la expresión "R-R" o "NN" (normal a normal) para el intervalo entre dos latidos)	RR1	NN	ms	Intervalo entre dos latidos (picos de R en el ECG).
	AvRR	RRmw	ms	Duración media de todos los intervalos RR.
	RRSD	SD, SDR	ms	Desviación Estándar de todos los intervalos RR. Se conoce como Variabilidad Total.
	RMSSD	r-MSSD, ó rMSSD	ms	Raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR.
	SDSD	ΔRRSD	ms	Desviación estándar de la diferencia entre intervalos RR consecutivos.
	pNN50		%	Porcentaje de intervalos RR consecutivos, que discrepan más de 50 ms entre sí.
	DL		ms	Longitud del diámetro longitudinal del 95% de la elipse de confianza.
	DQ	DW	ms	Longitud del diámetro transversal del 95% de la elipse de confianza.
	SD1	Stdb, SOQ, SD Transversal	ms	Desviación estándar de los intervalos ortogonales de los puntos RRi, RRi+a al diámetro transversal de la elipse.
	SD2	Stda, SOL, SD Longitudinal	ms	Desviación estándar de los intervalos ortogonales de los puntos RRi, RRi+a al diámetro longitudinal de la elipse.

2.7.4. Espectro de frecuencias

Los parámetros del espectro de frecuencias de la VFC se obtienen, entre otras aproximaciones, a partir de una transformación matemática: la Transformada de Fourier. La potencia de diversos componentes espectrales identificados en esta transformación se correlaciona con los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo. De esta forma, la mayor parte del contenido espectral de los tacogramas se encuentra en un rango de 0 a 0,4 Hz y se clasifica de la siguiente manera:

Potencia total: Este parámetro considera al espectro en general. Es la varianza de todas las componentes de los intervalos RR inferiores con frecuencias inferiores a los 0,4 Hz. Se han asociado de manera significativa con el parámetro SDANN obtenido del dominio del tiempo.

Frecuencias inferiores a 0,003 Hz: Únicamente son visibles en tacogramas obtenidos a partir de periodos largos de registro u observación (24 horas). Y VLF (por sus siglas en inglés, muy baja frecuencia): En este rango de frecuencias (0,003 a 0,04 Hz) se identifican las influencias hormonales, vasomotoras y termoreguladoras y también la influencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

LF (por sus siglas en inglés, baja frecuencia): Situada entre 0,04 y 0,15 Hz. Es la zona más controvertida en su interpretación ya que puede atribuirse a influencias del SNS y/o a las del SNP.

HF (por sus siglas en inglés, alta frecuencia): Se encuentran ubicadas entre 0,15 y 0,4 Hz. La potencia de esta banda está relacionada con la actividad del SNP y también se asocia con la amplitud y frecuencia respiratoria ya que, debido a la ASR, la respiración también juega un papel importante en la influencia sobre la potencia de esta banda de frecuencias.^{80,81)}

2.7.5. Correlaciones fisiológicas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Anteriormente hemos hablado sobre la ruta colinérgica y la importancia que tiene sobre la respuesta cardíaca, pero para este tema en particular es necesario retomar la fisiología básica que permite la adecuada interacción cardíaca con los retos internos y externos.

Aunque la automaticidad cardíaca es intrínseca por la actividad del marcapasos en el nódulo sinoatrial, la frecuencia cardíaca y el ritmo están en gran medida bajo el control del sistema nervioso autónomo. La influencia parasimpática en la frecuencia cardíaca está mediada por la liberación de acetilcolina por el nervio vago. Los receptores muscarínicos de acetilcolina responden a esta liberación principalmente por un aumento en la conductancia de K^+ en la membrana celular. La acetilcolina también inhibe la corriente de "marcapasos" activada por hiperpolarización.⁸¹⁾

La influencia simpática en la frecuencia cardíaca está mediada por la liberación de epinefrina y norepinefrina. La activación de los receptores alfa-adrenérgicos da como resultado la fosforilación mediada por AMP cíclico de proteínas de membrana y aumenta en corrientes de entrada de calcio. El resultado final es una aceleración

o acortamiento de la despolarización diastólica lenta. La actividad vagal y simpática interactúa constantemente para modular la actividad del nódulo sinusal. Sin embargo, ya que este nódulo sinusal es rico en acetilcolinesterasa, el efecto de cualquier impulso vagal es breve porque la acetilcolina se hidroliza rápidamente.⁸¹⁾

2.7.6. Componentes de la Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La frecuencia respiratoria es una de las variables que afectan a la VFC ya que durante la respiración existen cambios en la inspiración y espiración por la ASR; en la inspiración la frecuencia cardíaca aumenta y en la espiración disminuye, por lo que esto revela un predominio simpático (o retiro vagal) en la inspiración y un predominio vagal en la espiración. Estos aspectos deben ser considerados durante la adquisición de los registros de los que se obtendrá la VFC. Del mismo modo en los cambios ortostáticos de horizontal a vertical ocurre un decremento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca por acción simpática con un aumento de la FC. En un estudio donde se midió la VFC en 27 personas entre 18 y 20 años de edad aparentemente sanas, se observó que al permanecer en bipedestación la frecuencia cardíaca aumentó significativamente (69,33 vs 86,44 lat/min, $p < 0,00002$), mientras que disminuyeron el intervalo RR medio y la desviación estándar de la VFC. Esto se explica, como ya se comentó, porque al aumentar la FC se disminuyen los intervalos RR lo que se refleja en una baja de la VFC.⁸²⁾

Por la relación ya descrita entre la FC y el sistema nervioso autónomo se afirma que la reducción de la VFC también se puede deber a la alteración o degeneración

del sistema neurovegetativo. Este fenómeno se puede presentar durante el envejecimiento pues alrededor de los 44 años de edad se espera una tendencia evidente en la disminución de la VFC, lo que parecería reflejar una incongruencia de la contribución simpática y parasimpática. En estudios realizados, se observó que los patrones de decremento y las magnitudes de las mediciones presentan una tendencia a diferir según el sexo, con mayores contribuciones simpáticas en los hombres y vágales en las féminas de personas adultas.⁸³⁾ Los índices que informan sobre el compromiso simpático-parasimpático indican una dominancia de la rama simpática que se acentúa con el avance de la edad, y ya que los hombres tiene mayor carga simpática, ésta se acentuaría más con la edad.⁸⁴⁾

Los investigadores en diversas partes del mundo han buscado crear parámetros que permitan usar la VFC como predictor en enfermedades crónico-degenerativas, o para realizar un diagnóstico temprano de una disfuncionalidad cardíaca–autónoma que podría reflejar, no solo la alteración en el funcionamiento cardíaco sino la representación de una inadecuada homeostasis entre varios sistemas. Para conseguir esto se han medido diferentes variables (como las descritas anteriormente) que pueden tener efecto sobre la VFC, ya sean por los cambios respiratorios, los movimientos ortostáticos, la edad, el sexo, los estados de vigilia, etc. ⁸⁰⁻⁸⁴⁾

Gracias a estas afirmaciones actualmente se experimenta con diferentes variables. En un estudio donde se describió la diferencia entre 9 adolescentes con sedentarismo y 9 que no presentaban esta condición, y 16 sujetos entre 38 y 82 años igualmente divididos entre sedentarios y no sedentarios, se encontró que la

VFC se reduce con el aumento de la frecuencia cardíaca o la edad, independientemente del estilo de vida. Los resultados obtenidos a corto plazo (5 minutos) concuerdan con otros de mayor duración al mostrar que la edad y la FC son los principales determinantes de la VFC. Sin embargo, estos resultados no respaldan la idea de que los cambios en la VFC estén relacionados con la actividad física regular.^{83,85)}

Es probable que lo anterior se deba a que los adolescentes sometidos a la prueba son sanos y, aun cuando algunos eran sedentarios, su capacidad fisiológica de regulación autonómica era funcional y logró amortiguar el reto (en este caso esfuerzo en bicicleta). Esto no así en los estudios que se realizan con diferencias significativas entre edades y en los cuales se ve con frecuencia un deterioro en esta amortiguación alrededor de los 44 años o antes.^{87,88)}

Si bien el sedentarismo puede no afectar la forma en que el sistema nervioso autónomo logra regular la VFC, el sedentarismo sí está estrechamente ligado a la obesidad y se han realizado estudios donde se demuestra que la obesidad en niños y adolescentes hace que se presente pérdida en la capacidad de regulación autonómica cardíaca. Circunstancia que se ve reflejada en los estándares de alta y baja frecuencia espectral, lo que se expresa como una relación simpático-vagal alterada con una VFC disminuida en el registro en reposo. No se encontraron diferencias por edad, el estudio se realizó en pacientes entre 13 y 16 años, con una muestra de 35 sujetos no obesos y 31 que sí presentaban esta condición.⁸⁶⁾

Sin embargo, un estudio de 653 pacientes, difiere de estas conclusiones ya que no encontraron diferencias significativas en la relación de frecuencia cardíaca con el índice de masa corporal. Además, no se encontraron diferencias significativas en la VFC en el dominio temporal o de frecuencia entre los grupos de hombres y mujeres con normopeso, con sobrepeso y obesos en edades entre 14 y 82 años.⁸³⁾

A pesar de estas contradicciones es necesario que esta variable sea controlada y descrita para mayor aceptación de los datos estadísticos y finalmente para la creación de pruebas diagnósticas adecuadas.

Existen otras enfermedades ligadas al sedentarismo y la obesidad que también degeneran la regulación simpático-vagal; por ejemplo en el artículo de revisión de Gardim et al. 2014 se describe la relación entre diabetes tipo 1 (DM1) en niños y la degeneración del sistema nervioso autónomo cardíaco.⁸⁷⁾

En esta revisión se describen la neuropatía diabética autónoma, la cual es poco conocida y reconocida, a pesar del grave daño que ocasiona al sistema nervioso autónomo y a la actividad de barorreceptores endoteliales, necesarios para la regulación cardíaca,⁸⁷⁾ y que juegan un papel importante en la regulación de los procesos fisiológicos del cuerpo humano tanto en condiciones normales como patológicas. Así los cambios en la VFC pueden considerarse como un indicador temprano de alteración en el sistema cardíaco y sistemas relacionados a este. Contrario a este hallazgo la búsqueda en la literatura pertinente mostró una falta de

estudios que analicen la modulación autonómica en niños con DM1 usando VFC como medio de detección para estas alteraciones.⁸⁷⁾

A pesar de los múltiples esfuerzos por generar parámetros adecuados en el diagnóstico temprano y pronóstico a partir de la VFC, aún queda mucho por determinar y estudiar. Por tal motivo, la Sociedad Americana y Europea de Cardiología creó las siguientes recomendaciones:

Dado que muchas de las mediciones de la VFC se correlacionan estrechamente con otras, se recomiendan las siguientes cuatro para la evaluación de esta variabilidad en el dominio del tiempo: SDNN (estimación de VFC global); Índice triangular de VFC (estimación del VFC general); SDANN (estimación de los componentes a largo plazo de la VFC) y RMSSD (estimación de los componentes a corto plazo de la VFC). El método RMSSD es preferible a pNN50 y NN50 porque tiene mejores propiedades estadísticas. Los métodos que expresan la VFC general y sus componentes a largo y corto plazo no pueden reemplazarse entre sí. El método seleccionado debe corresponder al objetivo de cada estudio.⁸¹⁾

2.7.7.Usos clínicos de la Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La reducción en la VFC es considerada como factor pronóstico para la mortalidad de origen cardíaco. Por otro lado, pero sin alejarse de las alteraciones en el sistema nervioso autónomo, se encuentran diagnósticos asociados a trastornos psicológicos y conductuales. ⁸⁸⁾

Una disminución en la función vagal cardíaca, tal como sugiere la disminución de la VFC, ha sido asociada con muerte súbita. Además, esta variabilidad es útil para investigar la fisiopatología de varios trastornos psiquiátricos. Diversos estados psicológicos como el trastorno de ansiedad y trastornos conductuales, como el tabaquismo, el alcoholismo, el estilo de vida sedentario, la depresión y el trastorno de angustia, han sido asociados con una reducción en la VFC. Igualmente, esta reducción ha sido vinculada con otros trastornos, como fibrilación ventricular, hipertensión, diabetes mellitus y aterosclerosis coronaria.⁸⁸⁾

La alteración conductual en la niñez, probablemente, represente un precursor de los trastornos de ansiedad en el adulto y ha sido asociada con un nivel elevado de estabilidad de la frecuencia cardíaca. Se ha postulado que la disminución en la VFC, así como otras alteraciones de la actividad fisiológica periférica, podría estar asociada con la presencia de manifestaciones clínicas de ansiedad y sus trastornos relacionados en los que los casos presentaban una reducción significativa en la VFC a comparación de los controles. La ansiedad a cualquier edad se acompaña de manifestaciones somáticas que sugieren cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo, tales como aumento de la FC, sudoración y falta de aliento lo que sugiere que los niños y adolescentes que padecen trastornos de ansiedad presentan una reactividad parasimpática disminuida. Por lo tanto, se puede concluir que existe una rigidez autonómica o una disminución en la flexibilidad fisiológica en niños y adolescentes que padecen trastornos de ansiedad.⁸⁸⁾

Del mismo modo diferentes estudios han relacionado los cambios en la VFC con otras alteraciones dependientes del SNA como es el caso de los patrones de sueño que se modifican en diferentes patologías. El autismo mantiene una actividad parasimpática disminuida en el corazón en algunas etapas del sueño con posibles déficits en la influencia vagal, especialmente durante el sueño REM,⁸⁹⁾ alteraciones que no se comparten con pacientes sanos, aun cuando estos pasen al sueño REM y por esta razón a una FC aumentada.⁹⁰⁾

El registro de la actividad neuronal cortical orbitofrontal, determinada a través del electroencefalograma, y la respuesta autonómica con registro de la VFC frente a retos en tareas cognitivas, observacionales, de concentración, memoria y juego, sugiere cambios en la respuesta electroencefalográfica de la corteza orbitofrontal dados por una mayor actividad teta y asociados a una mayor actividad del sistema nervioso simpático; también a una menor respuesta del sistema nervioso parasimpático. Esto plantea que, adicionalmente a moduladores clásicos como los barorreceptores y los quimiorreceptores, la corteza cerebral participa de forma activa en la regulación de la actividad autonómica durante la vigilia.⁹¹⁾ El estudio sugiere que en la actualidad, la adecuada comprensión de la regulación autonómica cardíaca, requiere considerar de forma adicional el efecto mecánico del sistema respiratorio, el efecto de mecanorreceptores musculares, la presencia de citocinas proinflamatorias por acción directa sobre el hipotálamo y el efecto de la actividad cortical. Y a partir de los resultados expuestos entre la relación orbitofrontal y la VFC, también se debe considerar la actividad cortical en vigilia cuando hay transición del estado de reposo hacia demandas cognitivas observacionales de

concentración, memoria y juego. Con base en la evidencia, se ha sugerido el núcleo central de la amígdala como posible estructura fundamental en la relación entre la corteza cerebral, el sistema nervioso autónomo y su respuesta a retos.⁹¹⁾

La medición de la VFC en los estudios más recientes, se sugiere no solo como un predictor del comportamiento de distintas patologías, sino como herramienta en la evaluación de la maduración autonómica o en la progresión a la normalidad en estados pos-traumáticos.

Después de realizar un estudio en el que se describía el comportamiento de la VFC en niños con diferentes tipos de prematuridad contrarios a término, se describió que los primeros tenían menor complejidad en sus registros. Este tipo de estudios permite crear parámetros por edades. Pero además ayuda a describir la maduración sistémica autonómica. Los niños a término presentan mayor VFC, en la que el RR promedio fue significativamente más alto en niños a término en comparación con los preterminos; así como el SDNN, y los valores de SD1 / SD2 (relación de la desviación estándar de la VFC a corto y largo plazo, respectivamente. La primera se asocia al reflejo parasimpático y la segunda al simpático) que fueron más bajos para los neonatos prematuros en comparación con los neonatos a término. Esto significa que se presenta una mayor influencia del sistema nervioso simpático en el último grupo. Ello hace posible determinar que los niños a término tienen mayor posibilidad autonómica de enfrentar retos fisiológicos con éxito.⁹²⁾

2.7.8.La entropía en la Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Podemos explicar la disminución de la VFC de la siguiente manera: cuanto menos complejo es el comportamiento del individuo, menor es su entropía positiva, porque menor es la incertidumbre o la falta de información. Considerándose así a la entropía como concepto, basado en la Teoría de la Información (Entropía de Shannon) en lugar de una entropía de estado, se extrapola entonces que en las series de tiempo esta pérdida de entropía sería equivalente a la pérdida progresiva de adaptabilidad; es decir, la pérdida de información hasta el patrón más lineal posible, quizás la muerte, un momento de mayor certeza.⁹²⁾

2.8.Potenciales evocados visuales

Los trastornos o dificultades en uno o más sentidos a nivel sensorial o de integración perceptiva (táctil, auditivo, visual, gustativo, olfatorio, propioceptivo y vestibular) pueden desencadenar dificultades en el neurodesarrollo infantil.⁹³⁾ Apartir de esto podemos determinar que la integridad de señales de aferencia es indispensable para la interpretación de los estímulos y la adecuada respuesta.

Como hemos mencionado en torno a la construcción de la regulación, la adecuada integración del sistema para ejecutar tareas cognitivas, entre ellas la atención y el aprendizaje, es determinada por la plasticidad cerebral y su relación con la influencia extrínseca e intrínseca.⁵⁾ En la misma línea se entiende que para la construcción de un individuo regulado es necesario el registro de los impulsos, la modulación y la discriminación de los mismos, si en una primera instancia el registro es exagerado o deficiente, la respuesta al estímulo es ineficiente y la construcción del aprendizaje

ante ese estímulo será deficiente.⁴¹⁾ Por último recordemos que la percepción de los sentidos es única para cada individuo y su organización depende de la adecuada anatomía y maduración, esta última dependiente de los estímulos dados a cada individuo. La propiocepción, junto con los demás sentidos, puede entorpecer la conformación de impulsos nerviosos para la formación de estructuras maduras corticales que permitan una atención sostenida para el aprendizaje, esto aplicaría en conjunto o para cada sentido en particular, con sus particulares alteraciones.³⁷⁻⁴⁵⁾

Por ejemplo, se ha observado que los niños con latencias prolongadas en los potenciales evocados visuales (PEV), tomados en edades tempranas, presentan mayor retraso en el desarrollo medido con las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil.⁹⁴⁾ Cabe señalar que los PEV son una herramienta neurofisiológica que permite estimar la continuidad del nervio óptico, el grado de mielinización, y la integridad de la corteza visual. Son utilizados para evaluar el grado de daño y pudiendo crear un pronóstico adecuado para el niño y la organización a nivel cortical para la resolución de problemas.⁹⁵⁾

2.9.Potenciales evocados auditivos

Los potenciales evocados auditivos (PEA) son una herramienta para determinar la funcionalidad de la vía auditiva a partir del seguimiento de esta ruta. Después de realizar un estímulo al órgano de Corti transforma el estímulo mecánico a una señal eléctrica, desde este órgano la primera neurona auditiva manda el impulso bioeléctrico al tronco encefálico (núcleos cocleares dorsales y ventrales), posteriormente pasan a los núcleos olivares superiores ipsi y contralaterales, y

siguen su ruta por el lemnisco lateral hasta el mesencéfalo.⁹⁶⁾ La señal abandona el tronco cerebral y entra al diencéfalo a nivel del núcleo geniculado medial del tálamo y la vía nerviosa se dirige hacia la corteza cerebral primaria en la región temporal, y por último a las áreas de asociación.⁹⁷⁾ Este tránsito del estímulo auditivo hasta las áreas corticales dura aproximadamente 300 ms, lo que se denomina latencia.⁹⁸⁾

Durante el trayecto del estímulo auditivo, las estaciones nerviosas se identifican en el trazado del potencial eléctrico desde la onda I a la V.

Onda I: actividad eléctrica del ganglio espiral.

Onda II: parte posterior del núcleo coclear anteroventral y zona anterior del núcleo coclear posteroventral.

Onda III: parte anterior del núcleo coclear anteroventral ipsilateral y núcleo medial del cuerpo trapezoide contralateral.

Onda IV: células isolaterales y contralaterales de la oliva medial superior.

Onda V: células del lemnisco lateral y/o colículo inferior.⁹⁶⁾

A pesar de que se considera que la vía auditiva se encuentra lejos de la organización cortical, el seguimiento de niños ha dejado ver que esto está lejos de ser verdad, ya que el crecimiento, la adecuada funcionalidad y maduración de las estructuras presentes en el tallo cerebral, como lo mencionado con anterioridad, son indispensables para filtrar y organizar la información adecuada para las zonas corticales y del mismo modo, recibir las señales decedentes de la organización del

segundo y tercer bloque de Luria, lo que termina por estructurar un organismo, conciente, atento y listo para los retos del medio y generar las respuestas adecuadas ante diversos estímulos. 34)

La presencia de alteraciones en los PEA se ha relacionado con patologías como la prematurez y aquellas que ponen riesgo la mielinización y la maduración de la conducción de sinapsis durante el periodo perinatal.⁹⁹⁾

Por otro lado se ha comprobado que la presencia de retrasos en la onda V de los PEA se relaciona con el hecho de presentar dificultades para regular la mirada durante una interacción cara a cara a los 4 meses de edad, lo que representa una alteración en la maduración social del niño.³³⁾

El tronco cerebral es un regulador de la homeostasis de sistemas básicos como la regulación cardíaca y respiratoria y actualmente sabemos que puede influir en la respuesta inmunológica e incluso en la organización de procesos cognitivos para los que se requiere mantener atención para el aprendizaje e integración del conocimiento.^{100,101)}

Los mecanismos del tronco cerebral son parte integral de la organización adecuada de respuestas corticales ante estímulos externos, por lo que una explicación adecuada de la función consciente no puede limitarse al complejo tálamo-cortical, esto dada la tenencia evolutiva filogenética del tronco cerebral.¹⁰²⁾

En conclusión, la desorganización de recursos del tronco cerebral en edades tempranas puede influir en la integración y adquisición posterior de herramientas para la autorregulación, el aprendizaje y el comportamiento social.

3. Investigación

3.1. Preguntas de investigación

- ¿Cómo se modifica la manifestación neurofisiológica de la atención en función de los trastornos de la regulación que presenten prescolares con antecedentes de asfixia perinatal?
- ¿Cómo se modifican los marcadores del proceso inflamatorio en función de los trastornos de la regulación que presenten prescolares con antecedentes de asfixia perinatal?

3.2. Hipótesis

- Los preescolares con antecedentes de asfixia perinatal y diagnóstico de trastornos de la regulación tienen alteraciones de la atención detectables con estudios neurofisiológicos.
- Los marcadores característicos de las distintas fases del proceso inflamatorio se modifican en función de la gravedad de los trastornos de la regulación que presenten los escolares con antecedentes de asfixia perinatal.

3.3. Objetivo general

- Determinar la asociación entre la presencia de trastornos regulatorios en preescolares con antecedentes de asfixia perinatal y la manifestación neurofisiológica de la atención y los marcadores del proceso inflamatorio.

3.4.Objetivos específicos

- o 1. Describir las modificaciones regulatorias del sistema nervioso autónomo, la integración sensorial y conductual en preescolares con antecedentes de asfixia perinatal.
- o 2. Describir los parámetros adecuados para la identificación de modificaciones en la regulación de tipo vegetativo determinada por las alteraciones de los niños en estudio.
- o 3. Determinar la relación de los trastornos en la regulación con la organización neurofisiológica de la atención.
- o 4. Valorar la relación entre los marcadores de distintos momentos del proceso inflamatorio (pro-inflamatorios, antiinflamatorios y de resolución) y las manifestaciones clínicas del trastorno de la regulación y la alteración neurofisiológica de la atención.

3.5.Metodología

TIPO DE ESTUDIO

- o Observacional, descriptivo, longitudinal , retrospectivo parcial

POBLACIÓN

- o Preescolares nacidos en la Ciudad de México en el periodo de marzo del 2014 a diciembre del 2016 y que contaban con valoraciones del neurodesarrollo y diagnósticos neurológicos por cada revisión.

Muestra

- Niños del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría, nacidos en la Ciudad de México en el periodo de marzo del 2014 a diciembre del 2016 y que tenían valoraciones del neurodesarrollo y diagnósticos neurológicos por cada revisión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

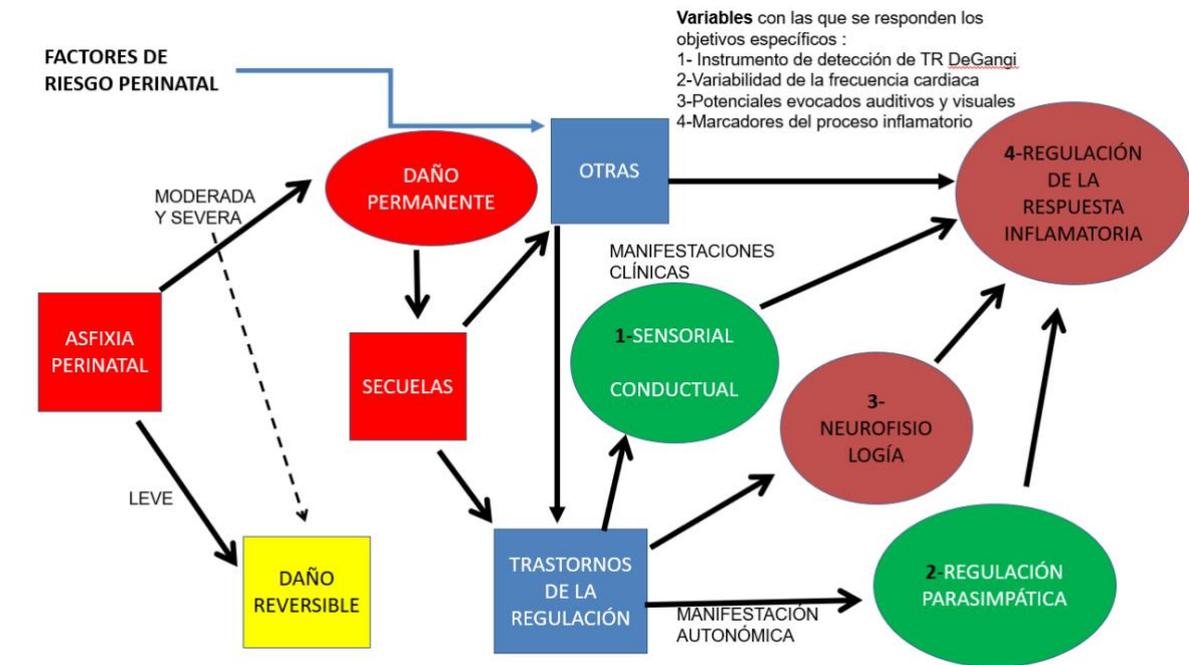
- Todos los niños que se encontraban dentro de las edades requeridas al inicio del estudio y que contaban con más de tres valoraciones del neurodesarrollo.
- Que se encontraban activos en las cohortes de asfixia u otras comorbidades al momento de la presente investigación.
- Que los padres hubieran firmado una carta de asentimiento informado. Anexo

6

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Niños que a la patología de base se agregara algún tipo de síndrome genético, niños con parálisis cerebral o síndrome convulsivo.

VARIABLES



3.6.Procedimientos de recolección de datos

3.6.1.Recolección de datos de Procesos y organización del neurodesarrollo

A los 45 niños (20 Femeninos, 25 Masculinos) incluidos en la muestra se les realizó una valoración del neurodesarrollo cada uno, dos o cuatro meses. Para los niños menores de 6 meses se procuró una revisión mensual, después de esta edad y hasta el año y medio de edad se realizaron cada 2 meses y para las edades consecutivas se espaciaron cada 4 meses o dependiendo de los requerimientos de análisis del niño. En esta valoración se presentó al individuo pruebas de desarrollo (Bayley II, III y Gesell) las cuales fueron hechas y calificadas por personal capacitado y estandarizado, que logró integrar diagnósticos de desarrollo cognitivo y motor. Posteriormente se realizó un examen neurológico hecho por los médicos especializados en neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría (INP), el cual

constó de un análisis por edad sobre el crecimiento y maduración. Se observaron los signos y síntomas dependientes del tipo de tono muscular y su severidad; la maduración o alteración de los reflejos; presencia de signos disautonómicos; la organización de los patrones del desarrollo en sentado y desplazamiento; y aparición y/o desorganización u organización de la actividad piramidal. Entre otros, podemos mencionar las revisiones de actividad en pasivo en posición supino y prono, así como las actividades propias de la interacción social y el juego. Con dichos datos se dio un diagnóstico completo, el diagnóstico y el desglose completo de la valoración por items fue registrado en una base de datos cuyo análisis permitió observar la evolución del niño.

Los antecedentes patológicos de los niños se dividieron según su riesgo perinatal y se explicaron en la recolección de dicho dato.

Cuando a los padres o tutores legales de los niños se les invitó a participar en el presente estudio, se les entregó una carta de asentimiento informado misma que les fue explicada y, si así lo deseaban, fue firmada por ellos. (Anexo 6)

Se invitó a los padres a contestar el instrumento de detección temprana de trastornos regulatorios DeGangi. Con esta pudimos determinar si el hijo se encontraba en un estado de riesgo para presentar alteraciones en la regulación, o presentaba una regulación adecuada, de acuerdo con los estándares predeterminados del instrumento. Las respuestas a estos cuestionarios fueron descargadas en una base de datos y se les explicó a los padres que se les realizaría un segundo cuestionario a los 4 meses con el fin de ver la evolución del niño dentro del programa del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo (LSN) en el INP.

A los cuatro meses se realizó el segundo cuestionario DeGangi e igual que el primero fue calificado y analizado por el personal capacitado y estandarizado. Además, los registros y el desglose de los hallazgos fueron confirmados con el personal de psicología y el de seguimiento en el LSN. Los padres fueron informados de los resultados y se les extendió una capacitación para el seguimiento e intervención de los signos y síntomas presentados por el menor.

3.6.2.Recolección de datos de muestras sanguíneas para estudio inmunológico

La recolección de muestra sanguínea para el análisis de los marcadores inflamatorios se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el departamento de Inmunología, de lunes a jueves en un horario de 8:30 a 13:00 hrs en los meses de febrero y marzo del 2018.

Se pidió a los padres que acudieran con sus hijos con la indicación de no proporcionarles previamente ningún neuroestimulante como chocolate o café. Igualmente se pidió que asistieran, con un desayuno ligero a base de un vaso de leche y media fruta ingerida antes de las 8:00 horas para los niños que acudían después de las 11:00 horas, y en ayuno para los que acudían antes de las 11:00 horas.

Una de las indicaciones más importante durante este proceso fue que los niños no debían acudir con gripe, tos, diarrea, posoperados, con caries en estudio o en tratamiento, que no debían estar tomando medicamento para dichas enfermedades

y que tenían que dejar pasar por lo menos una semana si presentaban algunas de estas patologías, a excepción de los posoperados los cuales fueron eliminados del estudio.

Por lo anterior, la agenda de citas cambiaba cada semana ya que los niños a estas edades son propensos a las infecciones agudas y en las cohortes de edad más grandes suelen acudir a la escuela donde es común que se infecten o reinfecten. La revisión antes de la muestra era realizada por un médico general quien cual determinaba si se encontraba en un estado de salud adecuado y sin sintomatología.

Para el mes de marzo se tuvieron 35 muestras de los 45 participantes. Algunos pacientes fueron eliminados del estudio: uno por ser posoperado, otro por no ser accesibles las venas periféricas para la toma de muestra, tres declinaron participar en esta parte del estudio, un par adicional no se presentó a la cita para esta parte del estudio y a 3 más no logramos localizarlos.

Antes de iniciar el procedimiento se les explicó a la madre y niño que se le tomaría una muestra venosa a su hijo(a). Ésta se recolectaba de la vena basilíca o del dorso de la mano, la recolección fue de 5 a 10 ml de sangre; una vez extraída la muestra se hacía presión para hemostasia. Inmediatamente después se realizaba inversión de la muestra para homogenización y se marcaba con el nombre completo del paciente y fecha de la recolección, así como con la fecha de nacimiento, edad en años y meses y se comprobó con la madre que los datos fuesen los correctos.

La muestra fue refrigerada 10 min entre 4° y 8°C y posteriormente se centrifugó durante 15 min a 3500 revoluciones por segundo; después se extrajo el suero con

una micropipeta de 250 µl para la recolección de alícuotas en 7 tubos Eppendorf y se refrigeró a - 70°C. Éstos nuevamente se rotularon con el nombre del paciente y su número de expediente.

Las muestras descritas se analizaron por la autora y personal capacitado del INCICH a partir del 26 de marzo con el estudio de ELISA Sándwich "DAS" (Double Antibody Sandwich) y con el sistema multiplex Affymetrix by eBioscience Human Inflammation Panel (20 plex) en un sistema Luminex MAGPIX (Luminex Corporation). Los analitos y sus rangos de detección fueron: GM-CSF (18-73,300 pg / ml), IFN-gamma (11-11,075 pg / ml), TNF-alfa (6,98-28,600 pg / ml), IL-10 (2,49-10,200 pg / ml), IL-12p70 (6,67-6,825 pg / ml), IL-13 (2,59-10,600 pg / ml), IL-17A (2,27-9,300 pg / ml), IL-1beta (2,09-8,550 pg / ml), IL-4 (11-45,200 pg / ml), IL-6 (11-10,850 pg / ml), sICAM-1 (212-870,200 pg / ml), E Selectina (250-255,500 pg / ml) , P-Selectina (1,233-5,051,600 pg / ml), IFN-alfa (0,49-2,000 pg / ml), IL-1 alfa (0,55-2,250 pg / ml), IL-8 (2,47-10,100 pg / ml), IP -10 (1,25-5,100 pg / ml), MCP-1 (1,15-4,700 pg / ml), MIP-1alpha (1,86-1,900 pg / ml), MIP-1beta (4,22-17,300 pg / ml). Usamos kits de ELISA para determinar Resolvin D1 (RvD1, Cayman Chemical, rango de ensayo de 3.3-2.000 pg / ml y sensibilidad de aproximadamente 15 pg / ml), Lipoxin A4 (LXA4, Cloud-Clone Corp. CEB452Ge, rango de detección 493.8-40,000 pg / ml, el mínimo detectable suele ser inferior a 166,1 pg / ml), leucotrieno B4 (LTB4, R&D Systems KGE006B, sensibilidad 10,9 y rango de ensayo 10,3-2,500 pg / ml), Anexina A1 (Cayman Chemical, 501550, rango de 0,20-20 ng / ml, sensibilidad 0,2 ng / ml y límite inferior de detección 0,18 ng / ml).

El estudio de ELISA constó de las siguientes etapas:

- Fijación al soporte insoluble de anticuerpos específicos del agente patógeno a detectar. Lavado para eliminar los anticuerpos fijados deficientemente o no fijados.
- Adición de la muestra, de tal forma que si estaba presente el agente patógeno de diagnóstico (antígeno), reaccionaba específicamente con los anticuerpos fijados al soporte. Lavado para eliminar los antígenos que no hubieran reaccionado y los restos de la muestra no fijados.
- Adición de anticuerpos específicos del antígeno a detectar conjugados con una enzima, los cuales reaccionaron con los antígenos añadidos con la muestra problema y que se encontraban fijados a los anticuerpos. Lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hubieran reaccionado.
- Adición de un substrato sobre el que fuera capaz de actuar la enzima marcadora.
- Lectura visual o colorimétrica del producto final coloreado.

Los resultados se entregaron a las madres y se programaron con ellas las citas 8 meses después para la segunda muestra. Para esta segunda toma se realizó el mismo procedimiento en la recolección y lectura de los resultados. El número de participantes para la segunda toma referente a moléculas de la inflamación, disminuyó por pérdida de contacto con 5 individuos de la cohorte.

Para fines de este estudio los resultados inmunológicos fueron ingresados en una base de datos que incluye los factores de riesgo perinatal (que explicaremos más adelante), el diagnóstico del neurodesarrollo, los resultados de las pruebas de desarrollo Bayley II y III así como Gesell, con el instrumento de detección temprana de trastornos regulatorios DeGangi, y los análisis de los potenciales evocados

visuales y auditivos (resultados tomados de los históricos de los niños en los primeros meses de vida), así como las medidas de la VFC, mismas para las que a continuación se desglosa el diseño y recolección de datos para obtenerlas.

La recolección de datos de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se inició en el mes de julio del 2018.

3.6.3.Toma de registro para obtener la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Se adecuó un consultorio del C. I. de Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría, donde las interrupciones durante las valoraciones fueron mínimas con el objetivo de que el niño hiciera las actividades (que más adelante se desglosan) de manera continua y medibles con cronómetro, mismas que se registraron en un diario. Se explicaba a la madre y al niño que se tomaría un registro de los latidos de su corazón con un banda para registro electrocardiográfico (Zephyr, BH3-BTLE Integrator kit-LG) que se colocó alrededor del tórax de forma que se ajustara a su cuerpo procurando la comodidad del niño. También se explicó que todo el procedimiento sería video grabado exclusivamente para uso de la investigación. El registro de la VFC solo fue posible si el niño se encontraba en un estado funcional alerta y cooperativo. Se explicó a la madre que en caso de que el infante empezara a llorar se registraría el momento en la bitácora, y de acuerdo con la evolución del llanto se tomarían cualquiera de las siguientes dos decisiones:

- 1) Si el niño lograba ser calmado en un periodo menor a 10 minutos, se volverían a iniciar las actividades para un registro completo y continuo, con un respaldo por escrito, de en qué momento iniciaba y terminaba el llanto.

Para reiniciar el registro, el niño debía estar libre de sollozos y no presentar taquicardia (la cual se determinaba a partir de los rangos sugeridos por la revisión sistemática de Fleming S, Thompson M, Stevens R, Lancet. 2011, ver Anexo 3). Igualmente el niño y la madre deberían sentirse listos y calmados para reiniciar, de modo que la respiración del niño se encontrara en parámetros adecuados a los establecidos. Nota: Esto aplicó siempre y cuando el llanto no fuera debido a enfermedad. En caso de haber sido por este motivo, se reagendó la cita para la valoración.

- 2) En caso de que el niño no pudiera ser calmado se reagendó una nueva cita para la toma de registro y se procuró buscar con la madre y el infante los motivos por los cuales no se logró la cooperación plena con el propósito de que en la siguiente cita se modificaran en lo posible dichas causas. Estas podían ser: miedo a la banda alrededor de su tórax, que el explorador no fuese empático, que ese día en particular no quisiera cooperar, que se encontrara cansado, que el lugar no le permitiera sentirse seguro, que lo intimidaran las personas que tomaban el video de la actividad, etc. (fue importante obtener este tipo de listas de lo que puedo estar pasando con el niño para que se pudieran localizar las complicaciones y corregirlas).

La actividad completa con el niño duró entre 15 y 20 minutos.

Después que se explicó al binomio el objetivo del estudio y las actividades a realizar y se confirmó con ambos que estuvieran listos para iniciar, se pidió al niño que se sentara de manera cómoda para ver un monitor de televisión. Se proyectó un video

de dibujos animados (el mismo para todos los participantes) durante aproximadamente 5 minutos mientras se registró la actividad cardíaca que fue considerada como basal.

Pasado este tiempo, se le avisó al niño que se le realizarían maniobras de suspensión en el aire continuando con el registro de la actividad cardíaca: reflejo de paracaídas superior sostenido durante 5 segundos en dos ocasiones (se regresaba al niño a la posición vertical y se realizaba nuevamente la maniobra). El objetivo de ésta y todas las maniobras fue retar la respuesta del sistema nervioso autónomo y vagal ante diferentes estímulos.

Después del reto el niño esperaba sentado durante 5 min, continuando con la banda de registro.

Posteriormente se pidió al niño que se acostara sobre una cama especial de exploración y que se incorporara a sentado y posteriormente a parado lo más rápido posible y que por último regresara a la posición sedente. Nuevamente se esperaba la recuperación del niño al reto por 2 minutos. Ante un nuevo reto se le pidió al niño que soplara durante 5 segundos continuos a un rehilete. Al final se le pidió al niño que tomara 200 ml del jugo de su preferencia, con un popote, mientras continuaba viendo un video de dibujos animados, al terminar con el jugo, continuó viendo el video durante 5 minutos más mientras seguía registrándose la actividad cardíaca .

Al retirar la banda de registro se limpiaba y preparaba para el siguiente paciente, la descarga de información de la banda (registros electrocardiográficos) se hizo posterior a la última cita de los niños participantes. Estos registros con una

frecuencia de muestro de 1KHz fueron procesados con un software(desarrollado y validado previamente para poder identificar los complejos QRS y generar las series de intervalos cardíacos consecutivos o tacogramas de la VFC. En estas series se corrigieron de manera manual los errores de detección y se identificaron los segmentos correspondientes a las diferentes actividades y maniobras realizadas. A partir de estos segmentos, que típicamente correspondieron a 5 minutos de actividad cardíaca, se obtuvieron el siguiente conjunto de parámetros (asociados en su mayoría a la modulación colinérgica de la frecuencia cardíaca) que fueron posteriormente correlacionados con otras variables del presente estudio: intervalo RR medio, SDNN, RMSSD, pNN20 y los índices de escalamiento fractal a corto plazo Alfa_1 y Alfa_1sgn.

3.6.4.Recolección de datos de Potenciales visuales y auditivos

Los potenciales visuales y auditivos fueron tomados de una base de datos del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo en el Instituto Nacional de Pediatría, los estudios se realizaron cuando los niños estudiados para este proyecto tenían menos de 3 meses de edad. La metodología que se siguió fue la siguiente:

El registró de los potenciales evocados visuales corticales (PEVC) se realizó con el niño dormido, en un cuarto oscuro y sin ruido. Se le pedía a la madre que desvelara al niño y no hubiese dormido por lo menos 4 horas antes del estudio. Se le colocaron electrodos de superficie de cloruro de plata sobre el cuero cabelludo, se fijaron con pasta conductora en las regiones Fpz (tierra), Cz (+) y Oz (-) de acuerdo con la técnica 10-20 internacional, la impedancia se mantuvo durante el registro menor a 5kΩ.

Se utilizó un equipo Nicolet EDX-Viking, la ventana de análisis de 500 milisegundos y la sensibilidad de 0.5 μ V. Se estimuló a través de *goggles*, colocados sobre los ojos, con LED (luz emitida por diodos); se obtuvieron registros del ojo derecho, el izquierdo y binocularmente. El estímulo fue repetitivo con frecuencia de 1.1 pps, usando un filtro para banda entre 1-100 Hz y promediando 100 estímulos en dos ocasiones. De estos promedios se midieron los valores de latencia absoluta en milisegundos de N75, P100 y N145 y la amplitud (pico-a-pico) de P100 en microvolts (μ V).

La respuesta visual fue definida como una respuesta normal cuando el componente P100 estaba presente con latencia y amplitud dentro de los valores de referencia (Taylor), y anormal cuando presentaba prolongación de latencia y/o baja amplitud.

Los potenciales evocados auditivos de ser posible se realizaban en la misma visita y con la misma técnica 10-20, el estímulo fue con audífonos colocados en ambos oídos, para lograr filtrar el ruido del medio, con clicks directos de banda ancha y corta duración, con un espectro de 2000 a 4000 Hz., equivalente a la mayoría de las emisiones en una conversación. Se ocuparon los parámetros preestablecidos de la técnica con al menos el promedio de 1000 barridos, para la obtención de las cinco ondas que se ocupan para el análisis. La obtención de resultados fue tomada del mismo equipo y se analizaron los archivos de datos .

3.6.5.Recolección de datos de riesgos perinatales y su clasificación por riesgo

Todos los niños que se incluyen en el estudio cuentan con una historia perinatal amplia de 114 ítems, cada uno con rangos predeterminados de riesgos perinatales

que pueden relacionarse con alteraciones en el neurodesarrollo (Anexo 7). La recolección de datos se obtuvo al descargar los archivos de ítems por su clasificación y rango.

Para el estudio estadístico de los datos perinatales los grupos de riesgo perinatal se dividieron en *riesgo alto*, *mediano* y *bajo* de presentar alteraciones en el neurodesarrollo. Los criterios para *riesgo alto* fueron que presentaran asfixia neonatal moderada con estancia en la unidad de cuidados intensivos y seguimiento por especialistas hasta su alta; para el *riesgo moderado* se incluyeron niños con un conjunto de factores perinatales como complicaciones durante el parto por periodos de expulsión prolongados y alteraciones neonatales inmediatas como prematuridad moderada, ligadas a antecedentes de amenaza de parto pretérmino y niños con alteraciones congénitas cardíacas que podían ser seguidos desde casa. Ambos grupos podían requerir seguimiento neonatal con estancias cortas en la unidad de cuidados intensivos sin requerir intervenciones extraordinarias para mantenerlos con vida. Para *riesgo bajo* fueron que no se hubiera presentado la necesidad de estar en unidad de cuidados intensivos, no presentaran alteraciones congénitas y fueran dados de alta junto con la madre después del nacimiento.

3.7. Análisis Estadístico

Transformamos los datos estadísticos sobre las concentraciones de moléculas inflamatorias en valores estandarizados con una media de 0 y una desviación estándar de 1 para expresarlos como puntajes Z por el conjunto total de resultados. Dado que no encontramos diferencias por edad y sexo, no fue necesario realizar

ajustes para estas variables. Comparamos las variables de riesgo perinatal y signos neurológicos con valores estandarizados de las moléculas inflamatorias.

Comparamos las medias de más de dos grupos mediante el análisis de varianza (ANOVA) y una prueba post hoc de Tukey-Kramer. Si los datos no cumplían con los parámetros de homogeneidad de varianza y distribución normal, se realizaban estadísticos no paramétricos con la prueba de Wilcoxon. Debido al tamaño de la muestra y la dispersión de los grupos, se consideró que las diferencias eran significativas cuando $p < 0.05$ y marginalmente significativas, si estaban entre 0.05 y < 0.1 . Si esto último era el caso, adicionalmente hicimos comparaciones univariantes y bivariantes para estimar la significancia.

Cuando se contaba con los resultados de otras variables numéricas como en el caso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y los potenciales evocados se realizaron regresiones lineales y correlaciones para determinar la asociación con estos datos y fortalecer las hipótesis.

Para las diferentes variables que podíamos clasificar con bajo, mediano o alto riesgo, como es el caso de riesgos perinatales o con alteraciones o sin alteraciones de potenciales evocados visuales y auditivos y pruebas de desarrollo y trastornos regulatorios, realizamos tablas de contingencia y análisis dicotómicos para la descripción de datos. También realizamos una pesquisa de datos en análisis multivariantes, para poder determinar en qué variables convenía realizar los análisis bivariantes y univariantes más relevantes para describirlos en los resultados.

Se debe señalar que para cada búsqueda de datos por variables del estudio, el número de niños varió ya que algunos niños solo participaron en la investigación desde el área clínica sin tener resultados de las determinaciones de las moléculas del proceso inflamatorio y otros no presentaban estudios a edades tempranas, pues los padres o tutores no aceptaron en su tiempo realizar dichos estudios. Por ello los resultados están divididos por conjunto de variables y se realiza una descripción del número de participantes y su movilidad durante el tiempo para cada variable.

4.Resultados primera parte

4.1. Niños con modificaciones en las moléculas de la inflamación con antecedentes de riesgos perinatales y presencia de alteraciones en el neurodesarrollo.

4.1.1 Población de estudio

Obtuvimos la población de estudio del universo de niños que estaban bajo seguimiento de desarrollo neurológico desde sus primeros 3 meses de vida, en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México. El seguimiento involucró diagnosticar cualquier alteración del neurodesarrollo y presentar un plan de intervención temprana.

Estudiamos un total de 45 niños (20 mujeres y 25 hombres) de 1 a 4 años de edad. Para su seguimiento dividimos a los niños en tres grupos de acuerdo con sus riesgos de antecedentes perinatales: bajo, medio y alto; ubicando a 10, 11 y 24 niños en los grupos de bajo, medio y alto riesgo, respectivamente. Todos los niños

incluidos en el grupo de alto riesgo perinatal tenían antecedentes de haber sufrido asfixia perinatal, todos ellos tratados con hipotermia de 72h.

La población en estudio se sometió a toma sanguínea en la que se detectaron, para propósitos de este estudio, moléculas del proceso inflamatorio (se utilizaron para este apartado de resultados los análisis de la primera muestra molecular).

4.1.2 Las alteraciones de los signos neurológicos en los niños de edad preescolar variaban según la magnitud de sus riesgos perinatales.

TABLA.4.1. Signos neurológicos presentes por grupo de riesgo perinatal

Signo neurológico	Riesgos perinatales		
	Bajo	Mediano	Alto
Alteración del tono			
• No	40%	45%	42%
• Hipotono	50%	37%	33%
• Hipertono	10%	18%	21%
• Fluctuación	0%	0%	4%
*Severidad:			
Leve	50%	28%	42%
Moderado	10%	18%	8%
Severo	0%	9%	8%
Actividad refleja patológica:			
No	100%	82%	75%
Leve	0%	18%	17%
Moderada	0%	0%	8%
Piramidalismo:			
No	100%	82%	87%
Discretos	0%	18%	9%
Evidentes	0%	0%	4%
Disautonomía:			
No	40%	64%	29%
Emocional	60	36%	63%
Fluctuación del tono	0%	0%	4%
Sensorial	0%	0%	4%
Severidad:			
Bajo	10%	0%	24%
Moderado	40%	36%	36%
Severo	10%	0%	11%
Asimetrías:			
No	50%	64%	25%
Si	50%	36%	75%

Distribución porcentual por columnas de cada signo neurológico por grupo de riesgo perinatal.

Alteraciones del tono muscular

Alrededor del 60% de todos los niños tenían alteraciones del tono. Sin embargo, encontramos diferencias entre los grupos de riesgo perinatal en el tipo y el grado de alteraciones de tono. La hipotonía, por ejemplo, fue el trastorno más frecuente en los tres grupos, pero su proporción disminuyó a medida que aumentó el riesgo perinatal. Lo contrario ocurrió con la hipertonía, cuya proporción aumentó paralelamente a la magnitud del riesgo perinatal. Sólo en el grupo de alto riesgo encontramos un niño con fluctuaciones de tono, que consideramos severas debido a su asociación con alteraciones en diversas áreas neurológicas. En cuanto al grado de alteración del tono, ninguno de los niños de bajo riesgo presentaba trastornos severos, mientras que casi el 10% de los niños de riesgo medio y alto los presentaba (Tabla 4.1).

Actividad refleja patológica

Los niños con bajo riesgo perinatal no mostraron actividad refleja patológica; el grado de la alteración aumentó en los otros dos grupos. Dentro del riesgo perinatal medio, alrededor de una quinta parte de este grupo tenía este signo en grado leve; y los niños con este signo en el grupo de riesgo perinatal alto (alrededor de una cuarta parte) tenían una distribución 2:1 en grados leve y moderado, respectivamente (Tabla 4.1).

Signos piramidales

Ningún niño con bajo riesgo perinatal presentó signos piramidales. Los que los tenían en el grupo de riesgo medio presentaban signos piramidales discretos, y en

el grupo de niños con alto riesgo perinatal encontramos una distribución 2:1 de signos piramidales discretos y evidentes, respectivamente (Tabla 4.1).

Disautonomía

En los niños con riesgos bajo y medio, la disautonomía fue en todos los casos de tipo emocional. En los niños de alto riesgo, un caso tenía fluctuación del tono y otro de tipo sensorial (Tabla 4.1).

Asimetrías

El grupo con los casos más frecuentes de asimetrías era el grupo de alto riesgo. En particular, encontramos los casos menos frecuentes de asimetrías en el grupo de riesgo medio (Tabla 4.1).

4.2. Las moléculas del proceso inflamatorio variaron según la magnitud de los riesgos perinatales.

TABLA.4.2. Moléculas inflamatorias presentes por grupo de riesgo perinatal

Moléculas inflamatorias	Clasificación por factores de riesgos						P
	Bajo		Mediano		Alto		
Puntaje Z	N	\bar{x}	N	\bar{x}	N	\bar{x}	
IP-10	4	1.237	3	-0.389	11	-0.41	0.0072
MCP-1	7	1.13	8	-0.342	19	-0.289	0.0017
MIP-1A	5	0.466	7	-0.098	13	-0.429	0.0125
TNF	5	0.331	2	-0.135	8	-0.531	0.063
IL-8	6	-0.659	6	-0.197	15	0.122	0.095
LTB4	6	-0.511	6	-0.511	15	0.419	0.0552
RvD1	7	-0.111	8	0.49	19	-0.201	0.0764

Las puntuaciones Z de las concentraciones medias de IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF fueron positivas para el grupo de bajo riesgo y negativas para los otros dos grupos, alcanzando una significación en los grupos de riesgo perinatal para los tres primeros, y una significación marginal para el TNF. En las comparaciones por parejas con el grupo de bajo riesgo, el grupo de riesgo medio sólo tuvo medias significativamente más bajas de MCP-1; el grupo de alto riesgo tuvo medias significativamente más bajas de IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF. (TABLA 4.2.)

En cambio, los puntajes Z fueron negativos para la quimiocina IL-8 y el mediador lipídico proinflamatorio LTB4 para los grupos de riesgo bajo y medio, y positivos para el grupo de alto riesgo, siendo marginalmente significativos en todos los grupos. Las comparaciones pareadas mostraron la importancia de la IL-8 entre el grupo de alto y el de bajo riesgo, y la de la LTBA entre el grupo de alto riesgo y los otros dos grupos.

El comportamiento del mediador lipídico de resolución RvD1 fue particular. Para este mediador encontramos puntuaciones Z positivas para el grupo de riesgo medio y puntuaciones Z negativas para los grupos de bajo y alto riesgo, con diferencias marginales en todos los grupos. Las comparaciones por parejas mostraron diferencias significativas al comparar el grupo de alto riesgo con el grupo de riesgo medio. (TABLA 4.2).

4.3. Las moléculas del proceso inflamatorio variaban según el tipo y el grado de alteración del tono.

TABLA 4.3. Moléculas inflamatorias presentes por signo del Tono

Moléculas inflamatorias	Presencia de alteración del tono (\bar{x})		P	Tipo de patología del tono (\bar{x})		P	Severidad (\bar{x})			P
	(N=14) Si	(N=13) No		(N=11) Hipotono	(N=3) Hipertono		(N=9) Leve	(N=3) Moderada	(N=2) Severa	
GM- CSF	-0.115	-0.247		-0.261	0.423	0.0013	-0.253	0.333	-0.166	0.0329
IL-8	-0.002	-0.251		-0.218	0.788	0.0933	----	----	----	
INF- α	-0.061	-185		-0.306	0.838	0.0679	----	----	----	
INF γ	-0.057	0.009		-0.363	1.062	0.0642	----	----	----	
IL-6	-0.003	-0.263		-0.306	1.105	0.0049	-0.320	0.839	0.158	0.0846
IL-17A	-0.142	-0.217		-0.306	0.460	0.0002	-0.316	0.141	0.215	0.0495
IL-18	(N=7)-0.168	(N=2)-0.734	0.0325	----	----		----	----	----	
IL-10	0.106	-0.162		-0.218	1.298	0.0489	----	----	----	
RvD1	(N=17)-0.066	(N=17)0.026		----	----		(N=11)-0.218	(N=4)0.901	(N=2)-1.167	0.0869

Encontramos concentraciones medias más altas de GM-CSF, IL-8, IFN-, IL-6, IL-17A, IL-18, e IL-10, cuando había alteraciones del tono en comparación con su ausencia. Las de IFN-gama y RvD1 se encontraron más bajas; sin embargo, sólo la IL-18 mostró diferencias significativas. (TABLA 4.3.)

En el caso de hipotonía vs. hipertonía, las puntuaciones Z de las medias de GM-CSF, IL-6, IL-17A, IL-10, IL-8, IFN-, y IFN- fueron todas positivas en esta última, y negativas en la hipotonía, mostrando las cuatro primeras diferencias significativas. (TABLA 4.3.)

En cuanto a los grados de alteraciones de tono, los puntajes Z fueron todos negativos para IL-6, IL-17A, GM-CSF, y RvD1 en el grupo de grado leve, y todos positivos en el grupo de grado moderado. Las dos primeras fueron positivas y las

dos últimas negativas en el grupo de grado grave. En todos los grupos encontramos diferencias significativas para el GM-CSF, y la IL-17A; y diferencias marginales para la IL-6 y la RvD1. En las comparaciones por parejas, las concentraciones de GM-CSF, IL-6 y RvD1 fueron significativamente más altas en los niños con un trastorno moderado, que en los que tenían trastornos leves; la IL-17A se elevó significativamente en la alteración grave del tono en comparación con la alteración leve. (TABLA 4.3.).

4.4. Las moléculas del proceso inflamatorio variaban con la presencia de asimetrías.

Tabla 4.4. Moléculas inflamatorias presentes por signo de Asimetría

Moléculas inflamatorias	Presencia del signo neurológico		P
	(N=14) Si \bar{x}	(N=13) No \bar{x}	
GM- CSF	-0.087	-0.276	0.0605
sICAM	0.355	-0.348	0.0712
MIP-1A	(N=16)-0.0008	(N=9) -0.435	0.0868
IL-8	0.146	-0.412	0.0601
IL-1	0.263	-0.423	0.059
IL-6	0.114	-0.390	0.0775
IL-13	0.108	-0.383	0.0881
RvD1	(N=18) 0.252	(N=16) -0.326	0.0947

En la tabla 4.4. Encontramos un significado marginal hacia una mayor concentración de moléculas relacionadas con la respuesta inflamatoria asociada a la inmunidad innata en niños con asimetrías. Entre ellas figuraban las moléculas de adhesión (sICAM), las quimiocinas (MIP-1A, IL-8), los factores de crecimiento (GM-CSF) y las citocinas (IL-1, IL-6); también encontramos la IL-13 (observada en etapas posteriores - inmunidad adaptativa) y la RvD1, la molécula pro-resolución, con una importancia marginal hacia concentraciones más altas (no se muestran los datos).

4.5. Las moléculas del proceso inflamatorio variaban según la presencia y el grado de actividad refleja patológica.

TABLA 4.5 Moléculas inflamatorias presentes por signos de actividad refleja

Moléculas inflamatorias	Presencia patológica de actividad refleja			Severidad		
	(N=6) Si \bar{x}	(N=21) No \bar{x}	P	(N=5) Leve \bar{x}	(N=1) Moderado \bar{x}	P
MIP-1 β	0.607	-0.184	0.0928	0.275	2.271	0.042
INF- α	0.427	-0.277	0.0494	-0.055	2.838	0.0001
IL-1 α	0.625	-0.149	0.0987	0.242	2.539	0.0227
IL-4	0.690	-0.315	0.0115	0.392	2.180	0.0048
IL-13	0.651	-0.351	0.002	0.423	1.789	0.0012

En la Tabla 4.5. En los niños con actividad refleja patológica encontramos puntuaciones Z positivas para los mediadores de INF α , IL-1, MIP-1B, IL-4 y IL-13, en contraste con puntuaciones Z negativas para todos estos mediadores en los niños sin actividad refleja patológica. En cuanto a las moléculas expresadas principalmente durante las fases tempranas de la inflamación y la inmunidad innata, encontramos las concentraciones de INF α significativamente elevadas y las de IL-1 y MIP-1B con diferencias marginales. También encontramos significativamente elevadas las citocinas de tipo Th2, IL-4 e IL-13, todas ellas comparadas con aquellas sin actividad refleja patológica.

El único niño con un grado moderado de actividad refleja patológica tenía concentraciones mucho más altas de las moléculas mencionadas que las de grado leve.

4.6. Discusión primera parte

En la etapa perinatal, el cerebro es críticamente vulnerable a una variedad de factores biológicos y ambientales que pueden interferir con el desarrollo normal de sus estructuras y su funcionalidad. Esto implica que la vigilancia y las intervenciones perinatales adecuadas y detalladas influirán en el resultado relacionado con la prevención o mitigación de los trastornos del desarrollo neurológico.¹⁰³⁻¹⁰⁷ En este estudio, las diversas alteraciones de los signos neurológicos en niños en edad preescolar variaron según la magnitud de sus riesgos perinatales. El mayor número y gravedad de los signos neurológicos se produjo en niños con antecedentes perinatales de alto riesgo de asfixia. Por el contrario, como se esperaba, los niños con bajo riesgo perinatal lograron una mejor maduración neuronal. Por ejemplo, en el grupo de alto riesgo algunos niños presentaban disautonomía sensorial o tono fluctuante (8%), actividad refleja patológica (8%) o signos piramidales evidentes (4%), a diferencia de ninguno de éstos en los otros dos grupos. Esto posiblemente refleje un funcionamiento incorrecto de estructuras como el tronco encefálico, el sistema límbico y el hipotálamo³¹⁾ o daño a la vía piramidal.¹⁰⁸⁾ Del mismo modo, los niños de alto riesgo (8%) y de riesgo medio (9%) tenían alteraciones graves en el tono. Esto podría reflejar un funcionamiento inadecuado de la neurona motora superior y su interacción con el cerebelo. Esto último por su influencia sobre el sistema descendente medial involucrado en la regulación del tono muscular, la postura, los reflejos espinales, el equilibrio y la ejecución de movimientos finos.¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ La asimetría en la infancia es un cuadro clínico que involucra postura, función y

movimientos. Aunque las etiologías de las asimetrías suelen ser de origen biológico, muchas de ellas están relacionadas con factores ambientales y de crianza¹¹²) Las asimetrías ocurrieron en grandes cantidades en todos los grupos de riesgo perinatal: la mitad del grupo de bajo riesgo, un tercio del grupo de riesgo medio y tres cuartas partes del grupo de alto riesgo. Una posible explicación de este hallazgo podría ser la muy baja educación formal de los padres de los niños de nuestras cohortes. El hecho de que los niños de riesgo medio recibieran las mismas intervenciones terapéuticas que los niños de alto riesgo puede explicar su mejor desempeño.

De acuerdo con nuestra hipótesis, encontramos que los signos neurológicos más alterados se asociaron con los mayores cambios en las concentraciones séricas de las moléculas del proceso inflamatorio. Estos hallazgos también son consistentes con el postulado de que la inflamación resulta no solo de la presencia de microorganismos o daño tisular agudo, sino también de sus funciones modificadas.⁵⁴) Además, un estado inflamatorio podría reforzar la disfunción perpetuando el proceso. Así, cualquiera que sea la causa de la función alterada, si ésta no se corrige, puede conducir a una inflamación crónica y eventualmente a repercusiones sistémicas.^{22,62,63}) La hipoxia perinatal y otros riesgos perinatales que provocan secuelas podrían ser un buen ejemplo de este fenómeno. Se ha documentado que las células productoras de citocinas expresan receptores para neurotransmisores, lo que hace que la respuesta inflamatoria esté sujeta a la modulación del sistema nervioso.⁷²) Paralelamente, las concentraciones locales o periféricas de citocinas pueden influir en las respuestas del sistema nervioso central.⁶⁹) Así, es concebible que una disfunción crónica del sistema nervioso central

pueda modificar los parámetros de la respuesta inflamatoria y, a su vez, que una respuesta inflamatoria crónica, aunque sea sutil, pueda influir en el funcionamiento del sistema nervioso central. En este trabajo, cuando evaluamos las moléculas del proceso inflamatorio según la magnitud del riesgo perinatal, encontramos que los niños preescolares con alto riesgo perinatal tenían concentraciones más altas de quimiocina IL8 (CXCL8) que los niños con bajo riesgo. Esos mismos niños tenían concentraciones más bajas de las quimiocinas IP-10, MCP-1 y MIP-1A, y la citocina proinflamatoria TNF que los niños de bajo riesgo. Nos gustaría llamar la atención sobre los mediadores de lípidos. En niños de alto riesgo encontramos altas concentraciones de LTB₄, una molécula proinflamatoria que se origina a partir del ácido araquidónico. Este mediador lipídico también participa en la inducción de hiperalgesia¹¹³⁾ con la participación de neutrófilos ¹¹⁴⁾ que son atraídos y activados por IL-8 y LTB₄. En marcado contraste, encontramos que el mediador lipídico pro-resolutivo RvD1 estaba elevado en el grupo de riesgo medio mostrando diferencias significativas en comparación con el grupo de alto riesgo, como si los mecanismos de resolución y reparación estuvieran activos en condiciones leves pero agotados cuando el daño es profundo.²²⁾ Estos datos sugieren efectos moleculares duraderos de los riesgos perinatales, a pesar de las intervenciones exitosas en el desarrollo neurológico. También evaluamos las moléculas del proceso inflamatorio por la presencia y severidad de diferentes signos neurológicos (alteraciones del tono, asimetrías y actividad refleja patológica), independientemente de la magnitud de los riesgos perinatales. Encontramos que un sistema nervioso disfuncional se asoció con una producción activa de mediadores inflamatorios, manifestada en una presencia diferencial de moléculas tanto de las fases proinflamatoria como

antiinflamatoria / pro-resolutiva. Cabe destacar que encontramos algunas diferencias en los perfiles de estas moléculas al comparar la presencia o ausencia de un determinado signo neurológico; sin embargo, las diferencias más agudas se encontraron al evaluar la gravedad real del signo. En cuanto a los trastornos del tono, encontramos niveles significativamente más altos de mediadores proinflamatorios (GM-CSF, IL-6 e IL-17A), y del antiinflamatorio IL10, en niños con hipertonía que en aquellos con hipotonía. Los niños con trastornos del tono de gravedad moderada tenían concentraciones más altas de IL-6 y RvD1 que los niños con trastornos graves, siendo el hallazgo más llamativo que la molécula pro-resolutiva tenía concentraciones muy bajas en este último, lo que se asemeja a los resultados de los niños con riesgos perinatales más altos. Durante la inflamación, la vía de señalización activada por las prostaglandinas (PGE2 y PGD2) inicia la transcripción de la enzima 15-Lipoxigenasa, necesaria para la generación de lipoxinas, además de resolvinas y proteínas, como señal para iniciar la resolución de la inflamación.¹¹⁵⁾ Sin embargo, como efecto de la inflamación crónica de bajo grado, es probable que los estímulos para la producción de resolvina sean abrumadores y por lo tanto su producción disminuya, o que el consumo excesivo de estos mediadores lipídicos supere su producción. Un trastorno en la organización de la actividad refleja es evidencia de una maduración inapropiada de las estructuras cerebrales y las respuestas a diferentes estímulos.¹¹⁶⁾ Nuestros hallazgos muestran que este trastorno también puede estar asociado con altas concentraciones de varios mediadores de la respuesta inmunitaria / inflamatoria, algunos observados en sus fases tempranas (INF- α , IL-1a y MIP-1B), y otros observados posteriormente (IL -4, IL-13). Las concentraciones de estas moléculas

fueron significativamente mayores en niños con una alteración moderada en sus reflejos en comparación con una alteración leve. El sistema nervioso autónomo vincula la actividad inmunológica y el sistema nervioso. La eferencia de los nervios simpático y parasimpático inerva tejidos linfoides como el timo, la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado al intestino. Esto puede explicar los mecanismos por los cuales la actividad refleja patológica alterada no mitiga la formación de moléculas inflamatorias.¹¹⁷⁾ Las asimetrías ocurren en gran parte de la población porque, aunque pueden ser de origen orgánico, también están determinadas, como se mencionó, por la crianza y otros factores externos. Por lo tanto, una explicación de la actividad inflamatoria marginalmente significativa que se encuentra aquí en niños con asimetrías podría ser que este signo no se explica necesariamente por completo por un daño de origen perinatal. Se requieren más estudios para reforzar nuestros hallazgos, en consonancia con la postulación de que la disfunción tisular genera una respuesta inflamatoria subclínica que a menudo pasa desapercibida. Esto sería parte de una compleja red de respuestas al estrés que, ante la imposibilidad de lograr un retorno a los parámetros originales de funcionamiento, ajusta su funcionamiento para adaptarse a las nuevas condiciones (un nuevo estado homeostático). Consideramos que es imprescindible profundizar en el conocimiento del vínculo entre las secuelas cognitivas y una actividad permanente de bajo grado del proceso inflamatorio. Principalmente porque este tipo de inflamación está relacionada con la aparición de varias enfermedades crónico-degenerativas a mediano o largo plazo y es evidencia de condiciones crónicas de estrés tisular que limitan el desarrollo óptimo del cerebro.¹¹⁸⁾

5. Resultados segunda parte

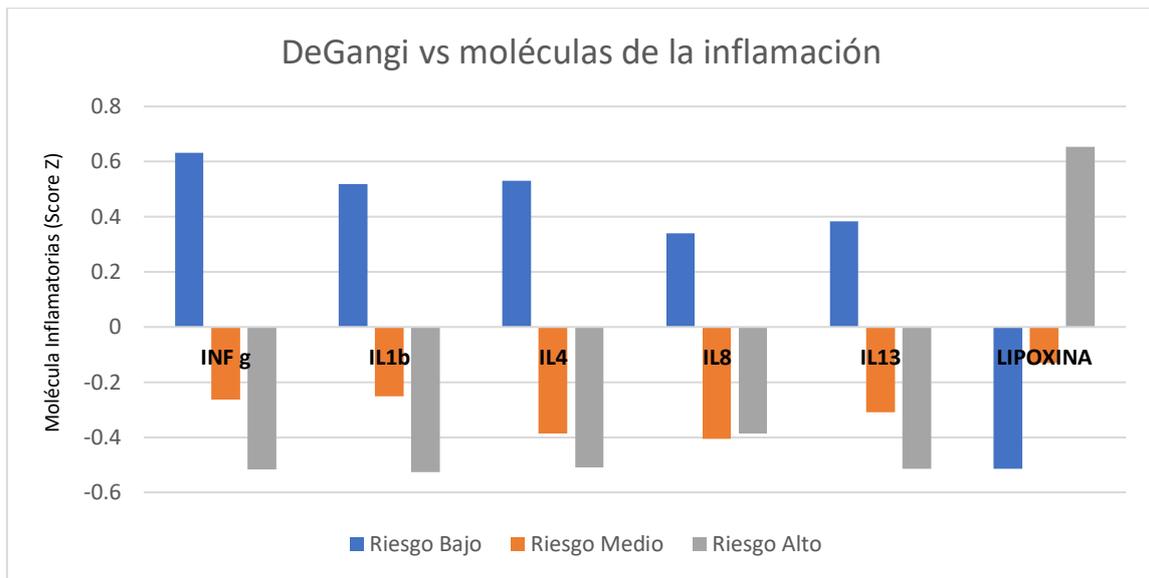
5.1. Respuesta de las moléculas de la inflamación ante el estrés sistémico originado por alteraciones del neurodesarrollo: una hipótesis sobre la hiperresolución de moléculas antiinflamatorias

5.1.1 Población de estudio segundo corte

De la cohorte original de 45 niños, se tomaron los niños que cumplían con los criterios para este apartado. Por ello se trabajó con los resultados de 27 niños que contaban con registro de moléculas de la inflamación (la primera muestra) y además tenían seguimiento con: 1) valoraciones del neurodesarrollo, en las que pudimos detectar diagnósticos de disautonomía y asimetrías, 2) pruebas de diagnóstico para detección de riesgos de alteraciones en la regulación (instrumento DeGangi), 3) instrumentos de detección de alteraciones en el desarrollo cognitivo (Bayley).

5.1.2. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo del riesgo a desarrollar trastorno regulatorio.

FIGURA 5.1. Variación de moléculas inflamatorias según el grado de riesgo de trastorno regulatorio medido por el instrumento DeGangi



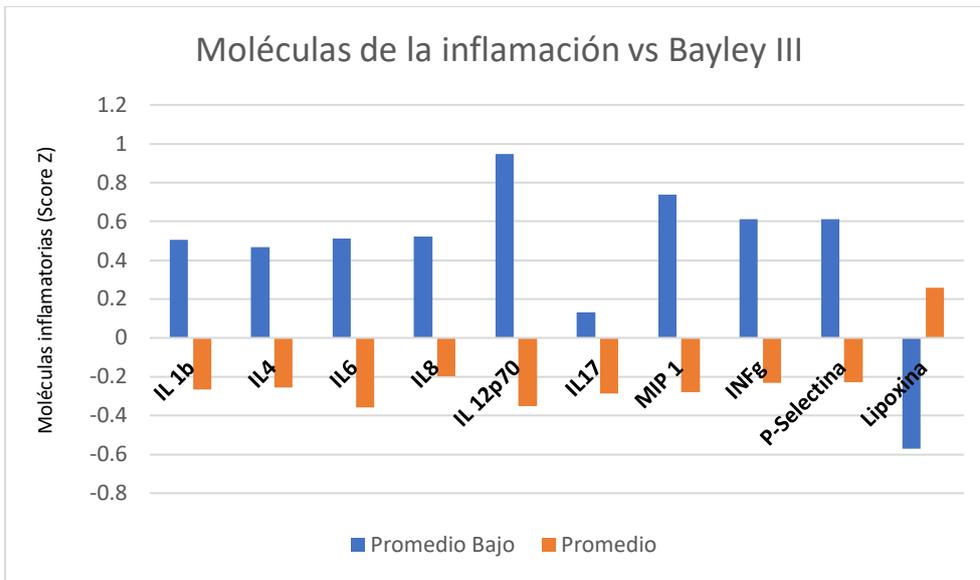
Molécula Inflamatorias (Puntaje Z)	Riesgo para Trastorno Regulatorio (Instrumento DeGangi)			P
	Riesgo Bajo N10	Riesgo Medio N7	Riesgo Alto N10	
INF- γ	0.63179	-0.26268	-0.51683	0.0233
IL-1 β	0.51890	-0.25149	-0.52557	0.0341
IL-4	0.53152	-0.38754	-0.50868	0.0132
IL-8	0.33933	-0.40533	-0.38626	0.0536
IL-13	0.38308	-0.30828	-0.51371	0.0145
Lipoxina	-0.51510	-0.13184	0.65333	0.0258

El instrumento DeGangi nos permite detectar el nivel de riesgo de sufrir trastorno de la regulación.

En la Figura 5.1. se detectó el riesgo de sufrir trastornos de la regulación con el instrumento DeGangi. Encontramos mayor concentración para todas las moléculas proinflamatorias (INF- γ , IL1b, IL4, IL8, IL13) en los 10 niños con bajo riesgo de trastorno regulatorio, seguida de una concentración baja para los 7 niños con riesgo medio y una concentración aún más baja en los 10 niños de alto riesgo para trastorno regulatorio. Estos resultados nos hacen pensar en una intervención constante de respuestas resolutive inflamatorias en estos últimos dos grupos, ya que la lipoxina se concentra más en los 10 niños con mayor riesgo de trastorno regulatorio. Del mismo modo se presenta una concentración más baja de lipoxina en los niños que tienen un riesgo bajo de presentar trastorno de la regulación. Las diferencias significativas entre todos los grupos con una baja probabilidad de un error tipo I, sugieren de manera preliminar, que los diagnósticos patológicos pueden diferenciarse de los no patológicos de manera molecular.

5.2. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo del resultado en el neurodesarrollo cognitivo, medido con el instrumento Bayley III.

FIGURA 5.2. Moléculas de la inflamación vs Bayley III

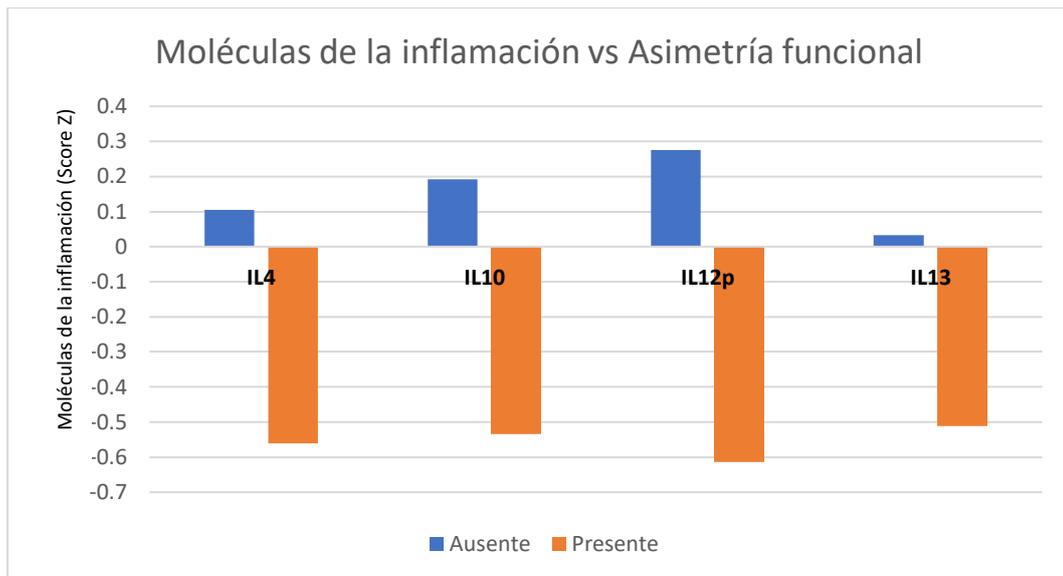


Moléculas inflamatorias (Puntaje Z)	Resultados de Bayley III		P	Colas derechas
	Promedio Bajo N8	Promedio N12		
IL-1 β	0.50426	-0.26496	0.0957	0.0478
IL-4	0.46776	-0.25626	0.0999	0.0500
I-L6	0.51278	-0.35969	0.0151	0.0071
IL-8	0.52049	-0.19663	0.0324	0.0162
IL 12p70	0.94722	-0.35188	0.0115	0.0058
IL-17	0.13208	-0.28497	0.0073	0.0073
MIP-1	0.73795	-0.27805	0.0248	0.0124
INF- γ	0.61146	-0.23223	0.0931	0.0466
P-Selectina	0.61285	-0.22700	0.0982	0.0491
Lipoxina	-0.57131	0.25698	0.0659	Izquierda 0.0330

Para la Figura 5.2, las alteraciones cognitivas y el adecuado desarrollo del niño se detectaron con el instrumento Bayley III y se parearon con las moléculas que participan en el proceso inflamatorio. Para los 8 niños que presentan alteración en el área cognitiva, de tipo por debajo del promedio, la concentración de moléculas proinflamatorias (ILb, IL4, IL6, IL8, IL12p70, IL17, MIP1, INF- γ y P-Selectina) es mayor que para los 12 niños con un promedio adecuado en el neurodesarrollo. La lipoxina se presenta de forma inversa a las moléculas proinflamatorias, con una menor concentración en el grupo que presenta retraso en el área cognitiva. Todas las diferencias entre grupos fueron significativas, siendo las de mayor impacto la IL6 y la IL17.

5.3. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo de la presencia de asimetría.

FIGURA 5.3. Moléculas de la inflamación vs Asimetría funcional.



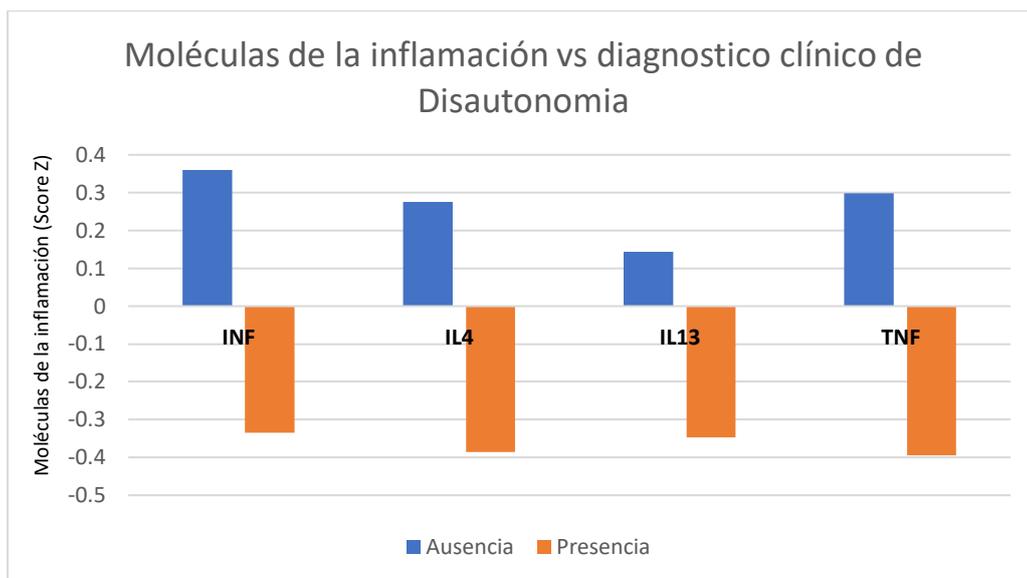
Moléculas de la inflamación (Puntaje Z)	Asimetría funcional		P	Colas
	Ausente N19	Presente N8		
IL-4	0.10551	-0.56115	0.0748	IZQMT0.0374
IL-10	0.19209	-0.53439	0.0884	IZQMT0.0442
IL-12p	0.27481	-0.61349	0.0375	IZQ0.0188
IL-13	0.03286	-0.51108	0.0844	IZQMT0.0422

Dentro de las alteraciones neurológicas detectadas por especialistas, se encuentra la asimetría. En la figura 5.3 se puede observar que las Interleucinas 4, 10, 12 y 13 se presentaban en menor concentración en los 8 niños que presentaban este signo

neurológico en comparación con los 19 niños que no lo presentaban. Todas las diferencias por grupos presentaron diferencias significativas.

5.4. Las concentraciones de moléculas del proceso inflamatorio variaron dependiendo del diagnóstico clínico de trastorno de la regulación.

FIGURA 5.4. Moléculas de la inflamación vs diagnóstico clínico de Disautonomía.



Moléculas de la inflamación (Puntaje Z)	Disautonomía		P	Colas
	Ausencia N12	Presencia N15		
INF γ	0.36054	-0.33437	0.0748	IZQ MT0.0374
IL-4	0.27525	-0.38583	0.0532	IZQ MT0.0266
IL-13	0.14415	-0.34626	0.0908	IZQ MT0.0454
TNF	0.29809	-0.39390	0.0464	IZQ 0.0232

El diagnóstico clínico disautonómico engloba, para fines de este estudio, la desorganización tanto autonómica, como motora y afectaciones regulatorias comportamentales. Un grupo de especialistas detectaron en el grupo de

seguimiento a 15 niños con disautonomía y a 13 que no presentaban estas alteraciones en la organización. Nuestros resultados reflejados en la figura 5.4 muestran que los niños que presentaron esta alteración neurológica presentan una menor concentración de INF γ , IL4, IL13 y TNF, que los que no presentaban dicha patología. Con diferencias significativas para todos los casos.

5.5 Discusión segunda parte

El crecimiento y la maduración del organismo se da a partir de los estímulos internos y externos a los que el individuo se somete. La organización del crecimiento se ve afectada no solo por la genética sino por los factores estresantes. Del mismo modo la maduración es promovida por la suma de factores, donde si bien es limitada por la información genética predeterminada por especie, la actual investigación en epigenética obliga a tomar en cuenta el ambiente para los diferentes tipos de expresión génica.¹¹⁹⁾

Por lo tanto, la funcionalidad del sistema nervioso central (SNC) está sujeta a un adecuado crecimiento y maduración y la afectación de estos puede crear en el individuo una huella de daño a diferentes niveles. Ya que la funcionalidad de cada neonato podría estar anticipada, en muchos de los casos, por los factores perinatales y antenatales a los que sea sometido.¹²⁰⁾

Actualmente la asociación entre el daño agudo, secundario a embarazos de alto riesgo y complicaciones perinatales con secuelas en el neurodesarrollo del infante, ha hecho que los investigadores se pregunten si la razón de las secuelas en el sujeto es solo por el agente irruptor o es una consecuencia de la temprana y, en

algunos casos, prolongada activación inmunológica. (Esta afirmación es consistente con los datos del primer apartado de resultados de esta tesis, publicados en el 2021 y cuyo vínculo al artículo se encuentra en el anexo 11 (p.221) y en extenso en la página 222).

La totalidad de nuestros datos apunta al hecho de que el comportamiento de las moléculas de la inflamación es diferente en los grupos con patologías propias del neurodesarrollo de aquellos grupos que no presentan estas patologías. Es importante resaltar que la distribución por tipo de molécula y su concentración es distinta para cada patología.

La asociación entre el sistema inmunitario, en especial las señales provenientes de citocinas y el adecuado crecimiento y maduración del SNC, se evidencia cuando se encuentran interleucinas como la IL-6 que está asociada con la regulación de procesos fisiológicos del neurodesarrollo en las neuronas sensoriales. Otro ejemplo es que el TNF- α es una citocina neuromoduladora, reportada durante el desarrollo del cerebro con influencia sobre las neuronas y la neuroglia. Además de que esta citocina puede encontrarse elevada en pacientes con autismo.¹²¹⁾

La relación entre las alteraciones en el neurodesarrollo y las afecciones virales antes del término de la mielinización han sido ampliamente estudiadas, y los autores han tenido como conclusión que dicha relación y el grado de afectación depende directamente del tipo de virus y el periodo en el que sucede la lesión. Sin embargo, actualmente se considera que no solo el ataque del agente, sino la respuesta inmunológica puede ocasionar daño y desequilibrio en el SNC, lo que indicaría que además del agente infeccioso, la actividad inmunitaria ante el agente puede

contribuir con las alteraciones en el neurodesarrollo. Del mismo modo la disfuncionalidad de un tejido puede determinar la perpetuación de un estado de parainflamación hasta que la disfunción es reparada.¹²²⁾

Nuestros datos confirman que los niños con signos patológicos que se han perpetuado en los primeros años de vida, como es el caso de asimetrías, alteraciones regulatorias y disautonómicas, presentan concentraciones de moléculas pro-inflamatorias más bajas que sus pares sin estas patologías, que si bien no reflejan un estado de parainflamación, sí podría ser un pre-estado o pos estado a esa condición, como lo discutiremos más adelante. Por otro lado la presencia de moléculas inflamatorias podría estar determinada por la alteración de estructuras cerebrales ante la respuesta del daño agudo.

Algunos modelos animales indican que la respuesta inflamatoria aumenta el riesgo de alterar las estructuras cerebrales y de sufrir cambios no sólo de forma, consistencia y tamaño, sino a nivel proteico, por lo que se podía modificar la respuesta a estímulos externos e internos.¹²³⁾

Por otro lado, la plasticidad cerebral nos permite encontrar parámetros más amplios de adaptación funcional después de los factores estresantes o de daño, creando una ventana de oportunidad ante la intervención temprana en niños que se encuentran con antecedentes de riesgo para desarrollar alteraciones en el neurodesarrollo.¹²⁴⁾

Como ya mencionamos las citocinas juegan un papel importante en el desarrollo y la función del SNC, tanto en condiciones fisiológicas normales como patológicas,

siendo los astrocitos y la microglia las células residentes capaces de producirlas. Las citocinas pro- y antiinflamatorias inducen la activación de receptores específicos de membrana, regulación de la diferenciación dopaminérgica y GABAérgica, así como la maduración sináptica, funciones de proliferación y diferenciación celular; favorecen la quimiotaxia, el crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.¹²⁵⁾

Así, cualquier intervención dañina en el periodo de crecimiento y maduración puede desorganizar el perfil de moléculas de la inflamación presentes.

Actualmente sabemos que la respuesta inflamatoria no es exclusiva del daño, la disfuncionalidad puede hacer que se presente una respuesta inflamatoria inadecuada, incluso someter al sujeto a una readaptación de los parámetros de respuesta.⁵⁴⁾

Hasta este momento la investigación ha permitido encontrar una relación directa entre alteraciones en el SNC y respuestas inmunológicas, donde la disfunción neurológica afecta la respuesta inmunológica y la respuesta inmunológica puede señalar y estimular de manera inadecuada al SNC.¹²⁶⁾

A pesar de que nuestra cohorte fue sometida a estimulación e intervenciones tempranas desde los primeros meses de vida y se logró en todos los casos que fueran independientes y acudieran a guarderías y escuelas donde son calificados como dentro de los parámetros normales, en el seguimiento por especialistas encontramos que el daño agudo secundario a diferentes riesgos perinatales hacía que presentaran disfunciones en diferentes áreas. Especialmente en un número

elevado de niños con alteraciones regulatorias que parecen no ceder por completo a pesar de las intervenciones.

Los niños con trastornos de la regulación conllevan riesgos en su desarrollo, se han encontrado estudios en los que se relacionan los temperamentos disruptivos en edades tempranas, antes del año de edad, y alteraciones en ciertas áreas del aprendizaje preescolar a los 4 años. Por el contrario los niños con una regulación favorable pueden construir mejor el aprendizaje de números, diferenciación de colores y estructuras de las letras. Sin embargo, esta relación no se observa en todas las áreas del aprendizaje y los niños que presentan temperamentos disruptivos no necesariamente presentan una limitación en la habilidad de poner atención.¹²⁷⁾ Consideramos que la falta de regulación en niños es una disfunción o respuesta inadecuada ante los estímulos, por lo que sugerimos que existe una huella de cambio a nivel molecular por la cronicidad de la disfunción que implicaría un desajuste en la consolidación del aprendizaje. La alteración del sistema tendría como consecuencia una sobrecarga homeostática que se presenta cuando un mediador se extiende por encima de la homeostasis reactiva en curso (el mediador debe aumentar si ocurren cambios impredecibles), provocando así síntomas de estrés crónico y respuestas a dicho estrés.¹²⁸⁾

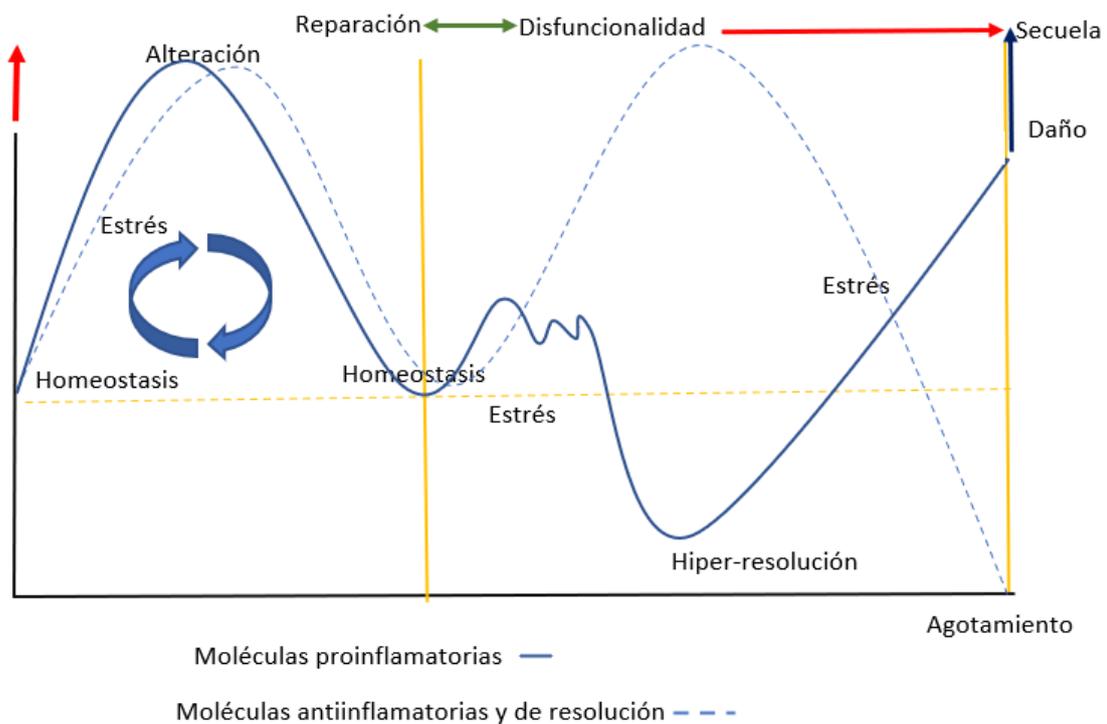
Los especialistas en trastornos de la regulación consideran la regulación como un proceso dinámico dependiente de procesos de desarrollo, factores biológicos y ambientales, como lo es la participación social, donde se pueden determinar comportamientos en la vida cotidiana y en estados estresantes con respuestas dentro de los parámetros aceptados o con respuestas hiper o hiporeactivas.¹²⁹⁾

A partir de la evidencia de nuestros datos, consolidamos la idea de que las disfunciones podrían generar el estrés sistémico que altera las respuestas inmunológicas del individuo, y si bien encontramos que los grupos de niños que presentaban la alteración tenían una concentración diferente de moléculas de la inflamación que los que no presentaban el trastorno, localizamos que cada alteración presentaba sus propias modificaciones de las moléculas inmunológicas, muy probablemente debido a que cada patología es dependiente de la función de las diferentes estructuras cerebrales.

Se han seguido mapas cerebrales para determinar las zonas con mayor sensibilidad al estrés secundario asociado al factor liberador de corticotropina (CRF), eje central de la respuesta al estrés y activación de neuronas GABAérgicas, que puede llegar a provocar mayor ansiedad secundaria al estrés, encontrando una alta relación con el septum lateral y el área hipotalámica anterior. Incluso se pueden asociar diferentes tipos de estrés, como el miedo discriminativo, con zonas de la amígdala central y la estimulación del CRF con sitios distantes como el núcleo del lecho de la estría terminal o locus coeruleus. La inactivación selectiva del CRF en zonas hipotalámicas y peraventriculares apoyan el papel de que dicho neuropéptido es parte fundamental del control de emociones y el comportamiento. Las huellas de memoria de la producción y uso del CRF que se generan durante la infancia después de un trauma, son capaces de predecir el comportamiento en la adultez ya que modifican una reacción al estrés codificando la moléculas de CRFR1 para el gen transportador de 5 HT (5HTTLPR). Se sugiere que el mantenimiento de niveles elevados de CRF en el líquido cefalorraquídeo en adultos puede generar una

función aberrante en la respuesta de eje HPA en pacientes con depresión, y puede utilizarse para predecir recaídas mayores a pesar de un tratamiento adecuado.^{130,131)}

Nuestra interpretación de los resultados y nueva hipótesis propone entonces que la disfuncionalidad no presentaría exclusivamente mayores concentraciones de moléculas proinflamatorias, ya que sugerimos un modelo dinámico de ajuste a la disfuncionalidad y limitación de la secuela y el daño de acuerdo a la Grafica 1 de la discusión 2.



Grafica 1 de la discusión 2. La vida en sí nos mantiene en una constante adaptación y reparación. Los rangos fisiológicos en los que nos movemos continuamente permiten la adaptación al medio externo e interno. La homeostasis se logra a partir de mantener retornos eficaces ante insultos. En la primera parte de la gráfica se

observa cómo se parte de un punto definido por condiciones individuales dentro de los parámetros que equilibran a las moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias. Ante cualquier efector estresante la cantidad de moléculas proinflamatorias se eleva con el objetivo de neutralizar el daño real o perceptible por el sistema. En relación al punto máximo de alteración, del mismo modo la cantidad de moléculas antiinflamatorias y de resolución aumentan con el objetivo final de retornar a un estado homeostático después de que el estímulo estresante se elimine. Sin embargo, en la segunda parte de la gráfica dividida por la primera línea continua amarilla, ejemplificamos la respuesta constante ante la disfuncionalidad de un tejido. En este caso la respuesta inmunológica percibe que el daño agudo ha desaparecido, pero la presencia constante de un sistema disfuncional primario o secundario al daño agudo continúa, por lo que el estrés de esta nueva situación hace que la respuesta de algunas moléculas antiinflamatorias y de resolución se perpetúe ocasionando parámetros de moléculas proinflamatorias bajas; en este punto encontraremos un proceso de hiperresolución. Si el estímulo estresante desaparece, el sistema vuelve a su estado original de reparación y organización constante (marcado en la parte superior con una flecha doble verde). En cambio si el estímulo por disfuncionalidad continúa, entramos en un estado de parainflamación donde los parámetros de moléculas proinflamatorias pueden elevarse sin entrar a una respuesta clásica de inflamación y las moléculas antiinflamatorias y de resolución mantienen concentraciones aún más altas, probablemente con el fin de dar más tiempo al sistema de retornar al parámetro original. Si el estímulo para este punto no es resuelto seguirá la flecha roja superior, hacia un punto de no retorno, donde corta la segunda línea amarilla. El desenlace ante la constante disfuncionalidad de un sistema puede ser el agotamiento de las respuestas de resolución, lo que nos llevaría al final, a una respuesta clásica de inflamación con moléculas antiinflamatorias y de resolución bajas, ocasionando daño y secuelas secundarias a un estrés crónico por disfuncionalidad. Alternativamente la respuesta de parainflamación se perpetuará en un bucle de respuestas diferentes a las del origen y dará tiempo para rearmar un estado diferente de parámetros, con adecuaciones. Así, el manejo de la inflamación, en

condiciones patológicas, necesariamente requeriría la identificación del momento del proceso dinámico de la inflamación en el que se encuentra un sujeto en específico.

Este modelo podría explicar datos en investigaciones en las que no se encuentran diferencias en las concentraciones de moléculas inflamatorias entre los grupos controles y los que presentan alguna patología, o se presenta una diferencia en moléculas aisladas, o hasta que son sometidas a un reto

En un estudio donde la regulación inmunológica durante el embarazo se consideró como un factor de riesgo para presentar depresión y ansiedad en el producto durante el curso de 8 años, se determinó que si bien la mayoría de las moléculas medidas en cordón umbilical no mostraban diferencias claras entre los casos y controles, la IL-7 presentaba una clara relación con un mayor riesgo de presentar ansiedad y depresión, y esta misma molécula en una red seguida de citocinas tenía relación con más moléculas proinflamatorias en los sujetos afectados.¹³²⁾ Siguiendo esa línea de investigación, experimentos hechos en ratones con activación inmune materna, demostraron que los productos de dicha gesta presentaban concentraciones de moléculas proinflamatorias (TNF, INF, IL-1 β e IL-6) iguales entre los casos y controles, en cambio la concentración de moléculas antiinflamatorias como la IL-4 e IL-10 presentaban una menor concentración en los casos. Por otro lado, cuando ambos grupos eran sometidos a un reto con lipopolisacáridos la respuesta de las moléculas pro- y antiinflamatorias era deficiente en los casos a comparación de los controles, a excepción de la IL-1 β .¹³³⁾

Podríamos concluir con estos datos, que es probable que para cada experimento se encontrará en un momento diferente en las curvas de adaptación de la respuesta inmune/inflamatoria.

No parece existir literatura que relacione alteraciones regulatorias en niños y los procesos inmunológicos con la que podamos comparar nuestros datos. Sin embargo, podemos inferir que la emocionalidad negativa en niños es similar a la neurosis en adultos y a menudo es descrita como la propensión general de un niño a la angustia; la traduciríamos como un estado de susceptibilidad al estrés, ante estímulos de menor intensidad. Ésta se puede presentar como miedo irracional, tristeza, ira y recuperación lenta de la angustia, con una capacidad disminuida a mostrar placer en comparación de los niños con afectividad positiva. También se propone que parte del conjunto del temperamento y conducta del niño es la capacidad reguladora que incluye atributos como la persistencia, disfrute de actividades de baja intensidad, adecuada respuesta a estímulos de mimos, texturas y discriminación de eventos agradables y desagradables.¹³⁴⁾

Dicho lo anterior se puede esperar que las comparaciones con experimentos y seguimientos de relaciones entre depresión y modificaciones en las moléculas inflamatorias nos aporten datos a la hipótesis de trastornos en la respuesta inflamatoria posteriores a la disfuncionalidad del sistema. Los resultados de aquellos estudios, apuntan a una franca diferencia entre los pacientes con depresión y aquellos que no la presentan, teniendo estos últimos una concentración menor de mediadores inflamatorios. También se afirma que el tratamiento suele ser más eficaz cuando los casos presentan concentraciones más bajas de moléculas

proinflamatorias. Del mismo modo, los tratamientos antidepresivos pueden generar una disminución en la concentración de moléculas proinflamatorias.¹³⁵⁾

Por estas razones consideramos que los trastornos regulatorios en niños pueden modificar la respuesta inflamatoria de manera similar a lo que sucede con las personas con depresión para las que múltiples estudios prospectivos han descubierto que los biomarcadores inflamatorios pronostican síntomas y episodios depresivos.¹³⁶⁾ Sin embargo, la modificación en niños antes de los 5 años puede ser diferente porque la cronicidad de la patología es menor y la respuesta inmunológica se encuentra en otro estado que se puede identificar en la grafica 1 de la discusión.

La respuesta al estrés y el estado de ánimo deprimido comparten circuitos y mediadores comunes, y cada uno de éstos pone en marcha no solo cambios afectivos y cognitivos similares, sino también manifestaciones sistémicas similares, que pueden desencadenar un estado de parainflamación o inflamación de bajo grado.¹³⁷⁾

Se ha observado que existe una huella de procesos de inflamación en algunas personas con trastorno bipolar que presentan déficits cognitivos incluso cuando son eutímicos. Dicha desorganización se refleja en alteraciones de las concentraciones de proteína C reactiva, donde se observa que los sujetos con mayor concentración presentan calificaciones menores en el funcionamiento cognitivo.¹³⁸⁾

Un grupo de investigadores encontró que los marcadores de inflamación podrían funcionar como predictores del neurodesarrollo en niños, esto a partir de encontrar relaciones con antecedentes de mayores concentraciones de IL-1 β e IL-6 a los 6 meses de edad, que se asociaron significativamente con una disminución de casi

cinco puntos en la puntuación motora calificada por Bayley III a los 2 años de edad. Por el contrario una elevación de Th2 e IL-4 se asoció con un aumento en la calificación cognitiva de casi 4 puntos. Nuestros resultados muestran que los niños con una mayor concentración de IL-1 β e IL-6 presentan menores puntajes en el área cognitiva de Bayley III; sin embargo, nuestro grupo de niños con bajo nivel cognitivo también presenta mayores concentraciones de IL-4 , IL-8, IL-12p70, IL-17, MIP1, INF γ y P-Selectina y una relación inversa de lipoxina. Las diferencias entre nuestros resultados y las del grupo en cuestión se pueden explicar por la diferencia de tiempos en la toma de muestras ya que nuestras muestras fueron tomadas a 3 meses máximo desde la valoración por psicólogos especialistas. No obstante, es claro que en ambos estudios las moléculas funcionan como marcador de disfuncionalidad.¹³⁹⁾

En nuestro estudio la concentración de moléculas proinflamatorias fue mayor en aquellos que presentaban alteraciones en el área cognitiva del instrumento Bayley III. Esto se puede deber a que la respuesta de ítems en el instrumento de diagnóstico cambia por edades y un niño puede pasar de un estado normal cognitivo a una edad, a un estado alterado en la siguiente, ya que además la complejidad del reto cambia y se usan áreas cerebrales diferentes y con maduraciones distintas, por mielinización y estimulación. ¹⁴⁰⁾ Por estas razones el diagnóstico se consideraría un hallazgo agudo (por el uso de nuevas funciones y estructuras a las que antes no se les retó), aun cuando es probable que la razón sea un impacto en periodos perinatales y es probable que esto haga el cambio de en las concentraciones por grupos, lo que explicaría el punto dinámico de la hipótesis expuesta.¹⁴⁰⁾

Cada vez hay más pruebas de que la inflamación modula la estructura, la función y el desarrollo de la corteza en zonas como el hipocampo; está presente en la neurodegeneración del mismo y en el deterioro relacionado con la función de la memoria. Lo que plantea la posibilidad de que la inflamación sistémica de bajo grado o parainflamación podría predecir el deterioro cognitivo subclínico en parte a través de las vías neurales estructurales, como lo demuestran nuestros datos en los niños sometidos a la prueba de Bayley III área cognitiva.¹⁴¹⁾

En este mismo rubro se encuentran investigaciones donde describieron que la elevación de IL-6 alteraba las formaciones sinápticas excitatorias e inhibitorias, interrumpía el equilibrio de las transmisiones sinápticas excitadoras / inhibitorias y provocaba un cambio anormal en la forma, la longitud y el patrón de distribución de las espinas dendríticas, las cuales deben ser estimuladas para un adecuado neurodesarrollo. Estos hallazgos sugieren que la elevación de IL-6 en el cerebro podría mediar comportamientos de tipo autista, posiblemente a través de la interrupción del equilibrio de los circuitos neuronales y deficiencias de la plasticidad sináptica.¹⁴²⁾

En esta investigación decidimos incluir el signo de asimetría funcional ya que es un signo neurológico temprano ante la disociación del desarrollo y crecimiento neuronal, además de ser un signo que se puede presentar por alteraciones tanto biológicas como sociales o de crianza, lo que nos prestaría recursos para presentar que la disfunción y no solo la causa, puede manifestar alteraciones en las moléculas inflamatorias. En nuestros resultados podemos observar una tendencia clara en la que los niños con asimetría tienen una menor concentración de moléculas de

inflamación, muy probablemente por la ya explicada hipótesis sobre la disfunción de un sistema.

La desorganización del sistema nervioso central, ya sea por asimetría en el crecimiento cortical o por una deficiente interacción de comunicación a través del cuerpo calloso y posteriormente por una desorganización de lateralización, puede dar como resultado el signo de asimetría funcional.¹⁴³⁾ Por otro lado la poca estimulación a un lado del cuerpo puede ocasionar el mismo signo y muy probablemente la desorganización de interacciones y señales neuronales,¹⁴⁴⁾ lo que al final, por cualquiera de los dos motivos, podría verse reflejado en una secuela disfuncional y por lo tanto, según nuestra revisión, como una patología que se refleja en la modulación inmunológica.

Los modelos animales experimentales demuestran que la inflamación puede ralentizar la mielinización en los seres humanos, y que los biomarcadores inflamatorios pro estimulantes se asocian a un menor volumen de la corteza y a una menor integridad de la sustancia blanca cortical.¹⁴⁵⁾ La poca organización de los niños con asimetría funcional puede estar relacionada con alteraciones a nivel de migración y maduración neuronal. Y a su vez dichas alteraciones pueden estar sujetas a antecedentes de daños agudos en edades prenatales.¹⁴⁶⁾

Además de la corteza cerebral, las alteraciones a nivel del tallo cerebral y en particular en el sistema reticular se ven relacionadas con otros signos neurológicos de regulación autonómica y de alteraciones en el comportamiento por su fuerte relación de señales con el sistema límbico y la corteza cerebral.¹⁴⁷⁾

Los núcleos del rafe forman una cresta central de la formación reticular y desempeñan un papel importante en la regulación y la excitación del estado de ánimo a través de la neurotransmisión a través de la serotonina y las proyecciones a las regiones límbicas. Además, en el campo tegmental lateral, están presentes neuronas premotoras que se proyectan a través de axones descendentes largos a las neuronas motoras de la médula espinal, que participan en muchas de las funciones autonómicas. El campo tegmental medial de la formación reticular tiene la función de coordinar los movimientos de los ojos y la cabeza e integrar estos movimientos con otros estímulos somatosensoriales, vestibulares y propioceptivos a través de los tractos axonales descendentes. Necesarios para la regulación de estímulos del medio externo.¹⁴⁷⁾

En nuestro LSN de investigación los médicos especialistas en el seguimiento del neurodesarrollo lograron determinar durante las valoraciones los rasgos de niños que presentaban disautonomía en diferentes contextos y formar un esquema sobre las posibles áreas afectadas, ya sea por inmadurez de la estructura o por daños directos. Nos permitimos integrar y consolidar los diagnósticos con aquellos que compartían rasgos de trastornos regulatorios ya que ambos comparten, como se explicó con anterioridad, anatómica y funcionalmente estructuras del SNC e interacciones hormonales y de neurotransmisores.

Si bien un gran número de signos están sujetos a la regulación autonómica, como son la temperatura, respiración, frecuencia y regulación cardíaca e incluso el tono muscular, otros sistemas de regulación disfuncionales también fueron diagnosticados. Por ejemplo, el llanto excesivo, la falta de consuelo oportuno, los

berrinches y el comportamiento difícil, así como las respuestas excesivas o pasivas al medio fueron valoradas y seguidas junto con los cuidadores primarios, todo esto con el objetivo de determinar en la consulta de los niños un diagnóstico amplio de disautonomía.

Las revisiones sistemáticas sustentan que hasta un 20 por ciento de los niños pueden presentar problemas de la regulación en los primeros meses de vida, visible por los padres por alteraciones en el sueño, llanto inconsolable, cambios de coloración ante el llanto, entre otros signos, pero solo un pequeño grupo sobrepasa el un año con esta patología.¹⁴⁸⁾ La respuesta puede estar implicada en la maduración del sistema reticular durante la infancia temprana; sin embargo, la presencia disautonómica, que implicaría la no regulación circadiana, autonómica y regulatoria después del año de edad, obligaría a todo el sistema inmunológico y neurológico a una readaptación, o a la presencia constante de una parainflamación, dependiendo de la resiliencia del sistema.

La investigación sobre el tema sugiere que los niños con rasgos de trastorno de regulación, ya sean aislados o sumados, pueden desarrollar mayor ansiedad y desenlaces de diagnósticos como depresión.¹⁴⁸⁾ En nuestro estudio los niños que presentan disautonomía tienen una menor cantidad de moléculas de inflamación en comparación con sus pares sin el diagnóstico. Cabe señalar que las moléculas son INF- α , IL-4, IL-13 y TNF.

Nuestros resultados difieren con otros estudios en los que la presencia de estrés y patologías como la depresión en adultos, y el autismo en niños, presentan una concentración mayor de moléculas proinflamatorias;¹⁴²⁾ sin embargo, las diferencias

entre dichos estudios y los resultados en nuestra cohorte no se explican solo por la patología base o la edad de los participantes.

Sugerimos que un daño agudo en el periodo perinatal desencadena un proceso inflamatorio que, independientemente de cuál sea la patología de base, provoca lesiones directas en las neuronas y las células progenitoras neuronales.¹³³⁾

La inflamación también, como lo mencionamos con anterioridad, puede generar lesiones indirectas a través de la activación de microglia y astrocitos que pueden liberar citocinas y especies reactivas del oxígeno.¹⁴⁹⁾

Dichos eventos pueden modificar la funcionalidad del órgano afectado y crear una respuesta de inflamación de baja intensidad ante la disfuncionalidad crónica secundaria al evento en agudo.

Las causas finales ante un insulto en agudo y la modificación que puede causar la respuesta inmunológica pueden ser diversas. Por ejemplo, se ha observado una relación entre la respuesta inmunitaria secundaria a infecciones con la alteración en la producción de serotonina en la placenta, lo que puede perturbar la señalización de neurotransmisores para el cerebro en desarrollo.¹⁵⁰⁾

Del mismo modo, en el desarrollo embrionario y durante todo el neurodesarrollo temprano, una descarga constante de catecolamina, sin importar el origen, puede originar una alteración en la regulación sistémica ante respuestas de estrés y ansiedad en un futuro. Esta afirmación se da a partir de estudios que relacionan las citocinas perinatales con las alteraciones emocionales presentes en edades

subsecuentes.¹³²⁾ Estas últimas nos hablan de enfermedades causadas por la cronicidad de una señal neuronal exagerada que puede modificar no solo la función sino las estructuras cerebrales que regulan la emocionalidad y provocan estados disautonómicos.

Existe un sistema de sensibilización neuronal córtico/amigdalino ante el trauma, por el cual la respuesta neuro-inmunológica ante el estímulo efector sería más fuerte y rápida en personas que fueron sometidos a estrés emocional durante la infancia.¹⁵¹⁾ Esta exposición prepararía a los monocitos y macrófagos para que respondan agresivamente a los patrones moleculares asociados a patógenos, por las concentraciones más altas de IL-6 en niños maltratados y de monocitos en los adolescentes de bajo nivel socioeconómico, relativamente insensibles a la inhibición por parte de los glucocorticoides, que desempeñan un papel fisiológico clave en la regulación de la inflamación. Patrones similares son evidentes en los jóvenes criados en entornos familiares difíciles.¹³⁾ Nuestros resultados difieren de los encontrados en niños maltratados, probablemente porque éstos último no presentaron alteraciones perinatales que obligaran al sistema inmunológico a una reorganización temprana y a los ajustes de parainflamación. Nuestra hipótesis los consideraría como en un estado de alteración homeostática, con una respuesta al estrés exagerada y en el inicio de una fatiga de la respuesta ante glucocorticoesteroides por un estímulo crónico, previo a la alostasis.

Por último, nuestra hipótesis sobre la respuesta inmunológica ante la misma patología en diferentes periodos de adaptación y ante los estímulos estresantes, se ve reforzada con experimentos en los que al medir IL-1 β sérica no se encontró

diferencia en la concentración de esta en niños con autismo y sus pares sin la patología, tampoco se encontraron diferencias en receptores para IL-1 β ; sin embargo, al someter a estrés a células mononucleares *in vitro* de niños con autismo se encontró que secretaban cantidades significativamente mayores de IL-1 β que de los grupos controles.¹⁴²⁾

Singh y col. encontraron que las concentraciones séricas de IL-2 soluble eran significativamente más altas en los niños autistas en comparación con los controles normales. Además, demostraron que las células mononucleares de sangre periférica estimuladas de niños con autismo secretan cantidades significativamente mayores de IL-2, mientras que los niveles del receptor soluble de IL-2 no difieren entre los sujetos autistas y los controles. Sin embargo, estudios más recientes no identificaron que los niveles de IL-2 difieran significativamente entre sujetos con autismo y controles. La IL-6 también ha sido relacionada con alteraciones mentales a todas las edades, incluso en neonatos con antecedentes de infecciones y bajo desarrollo. Y más aún en experimentos con ratones donde se ha demostrado que la sola presencia de altas concentraciones de IL-6 es suficiente para alterar el neurodesarrollo normal.¹⁴²⁾ Las discordancias entre estudios pueden deberse a que el sujeto es sometido a la prueba en un estado basal y no es sometido a un estrés, por lo que probablemente ha logrado organizar su homeostasis en estados basales. En cambio, durante un periodo de estrés la respuesta puede ser diferente ya sea por la secreción de interleucinas o por la capacidad de receptores activos ante estos.

Las moléculas inflamatorias que se midieron para este estudio han sido coherentes con patologías en diferentes edades y tiempos. La relación que existe entre las citocinas circulantes y la reorganización o disfunción del SNC es cada día más evidente debido a que biomarcadores como las citocinas son cruciales en la función cerebral, el neurodesarrollo, la neurogénesis y la neurotransmisión ya que los receptores de citocinas se expresan en la microglia, los astrocitos y las neuronas. En particular, interferón- γ , interleucinas (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A y factor de necrosis tumoral (TNF) se cree que desempeñan un papel en la asociación entre la inmunidad y la salud mental o física.¹⁵²⁾

Otras interleucinas como la IL-17a han sido implicadas en la regulación sensorial, en experimentos hechos con ratones. La subunidad A de su receptor está expresada en las neuronas corticales, incluyendo la Zona Disgranular de la Corteza Primaria Somatosensorial (S1DZ, por sus siglas en inglés).¹⁵³⁾ La adecuada organización en el neurodesarrollo es dependiente no solo del adecuado crecimiento de las estructuras del SNC, sino también de la maduración de dichas estructuras, fuertemente ligadas a la estimulación del medio sobre el sujeto. Es necesario que las citocinas que organizan las respuestas ante estímulos sean monitoreadas para futuras investigaciones en las que se logren hacer mapas sobre las respuestas inmunológicas en diferentes etapas de las enfermedades y la regulación sistémica en la que pueden estar actuando.

6. Resultados tercera parte

6.1. Cómo se presentan las moléculas de la resolución inflamatoria ante alteraciones en el neurodesarrollo.

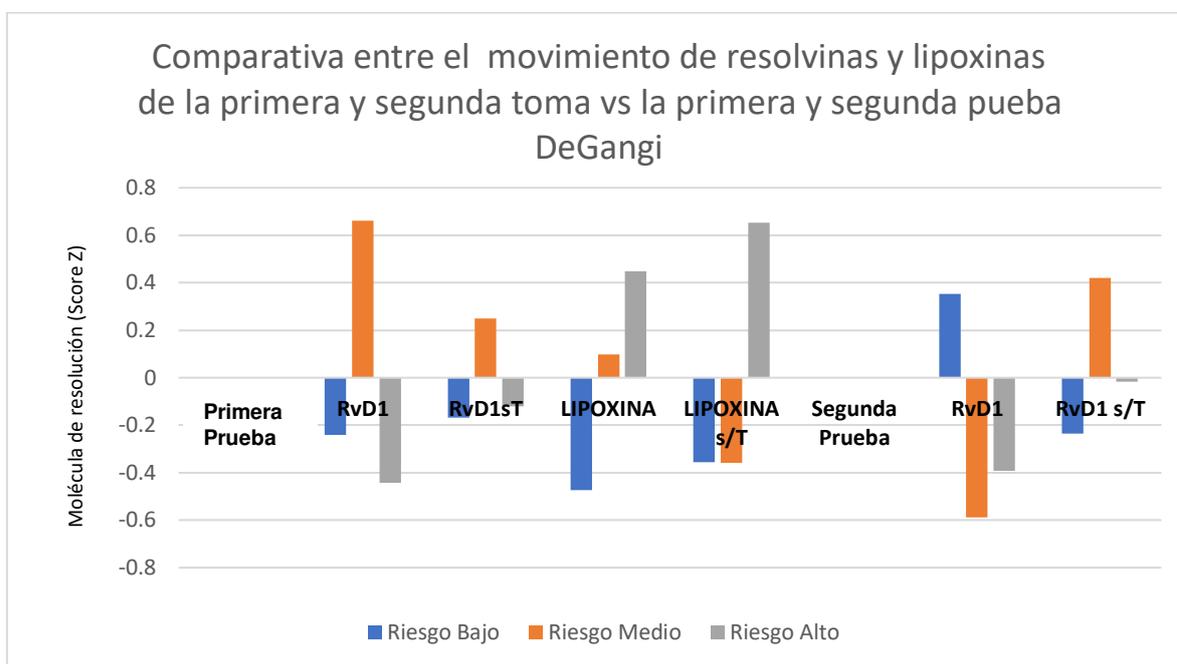
6.1.1. Población en estudio tercer corte

Para este estudio se tomaron 35 participantes de la cohorte original que contaran con datos moleculares, de la primera y segunda toma con 8 meses de diferencia entre ellas, así como registros de alteraciones en la regulación (medidas con instrumento DeGangi), potenciales evocados visuales, pruebas de desarrollo Bayley II en el índice motor, variabilidad de la frecuencia cardíaca, alteraciones disautonómicas y asimetrías funcionales.

En este apartado se decidió hacer comparaciones en el tiempo entre la primera y segunda muestra de moléculas relacionadas con la inflamación, y del mismo modo se siguieron en el tiempo los cambios en trastornos regulatorios y la maduración en datos disautonómicos y asimetrías funcionales.

6.1.2. Resultados comparativos del riesgo para presentar trastornos de la regulación a partir de los datos de la suma de puntuaciones DeGangi en la primera y segunda aplicación del instrumento vs las concentraciones de las moléculas de inflamación en la primera y segunda toma de muestra.

FIGURA 6.1. Movimiento de resolvinas y lipoxinas en un periodo de 8 meses vs primera y segunda prueba DeGangi.



Movimiento de resolvinas y lipoxinas de la primera a segunda toma vs primera aplicación de prueba DeGangi

Medias

Molécula de resolución (Puntaje Z)	N/Riesgo Bajo	N/Riesgo Medio	N/Riesgo Alto	P
RvD1	11/-0.24083	11/0.66070	12/-0.44225	0.0167
RvD1sT	10/-0.16694	7/0.24977	10/-0.11912	0.6806
LIPOXINA	11/-0.47418	11/0.09787	12/0.44904	0.0764
LIPOXINA s/T	10/-0.35662	7/-0.35823	10/0.65333	0.0371

Movimiento de resolvinas de la primera a segunda toma vs segunda aplicación de prueba DeGangi

RvD1	14/0.35374	6/-0.58928	9/-0.39324	0.0954
RvD1 s/T	13/-0.23499	5/0.41885	9/-0.01684	0.4739

s/T. Segunda toma.

En la figura 6.1, se observan los resultados de dos muestras de resolvinas y lipoxinas vs el instrumento de detección de riesgo para regulación DeGangi (DG). Las muestras de resolvinas y lipoxinas (primera y segunda) se tomaron con una diferencia de tiempo de 8 meses. En una primera instancia, cada una se pareó con el instrumento DeGangi tomado cerca de la primera muestra de moléculas, con el objetivo de ver el movimiento de los niveles de las moléculas en el tiempo, pero dentro de la división de los mismos grupos de bajo, mediano y alto riesgo en función a la presencia de trastornos de la regulación. En el tiempo entre la primera y segunda muestra sanguínea se perdieron 7 niños para la segunda muestra: 1 del grupo de bajo riesgo, 4 del grupo de mediano riesgo y 2 del grupo de alto riesgo. Esto ocasionó que se aplanara la curva de la gráfica, pero no se perdió la tendencia de los resultados.

Para la primera muestra vs el primer DeGangi se presentó una diferencia significativa entre grupos ($p=0.0167$). En la gráfica podemos observar que el grupo de riesgo moderado es el que presenta mayor presencia de resolvinas, en la primera y segunda muestra vs el primer DeGangi, aun cuando en esta última ya no se identifiquen diferencias significativas. La presencia de lipoxinas se relaciona con el riesgo de acuerdo al el primer instrumento DeGangi, y de no mostrar diferencias significativas para la primera muestra ($p=0.0764$), pasa a tenerlas para la segunda muestra ($p=0.0371$). En la gráfica se puede observar que con el tiempo la tendencia de la lipoxina es a presentar mayor concentración en el grupo de alto riesgo.

Para la segunda prueba, que se observa en la figura 6.1, se muestran la primera y segunda muestra de resolvina vs el instrumento de detección de riesgo para

regulación DeGangi tomado cerca de la segunda muestra. Lo anterior con el objetivo de evaluar si los cambios clínicos dados en el tiempo modificaban los niveles de las moléculas.

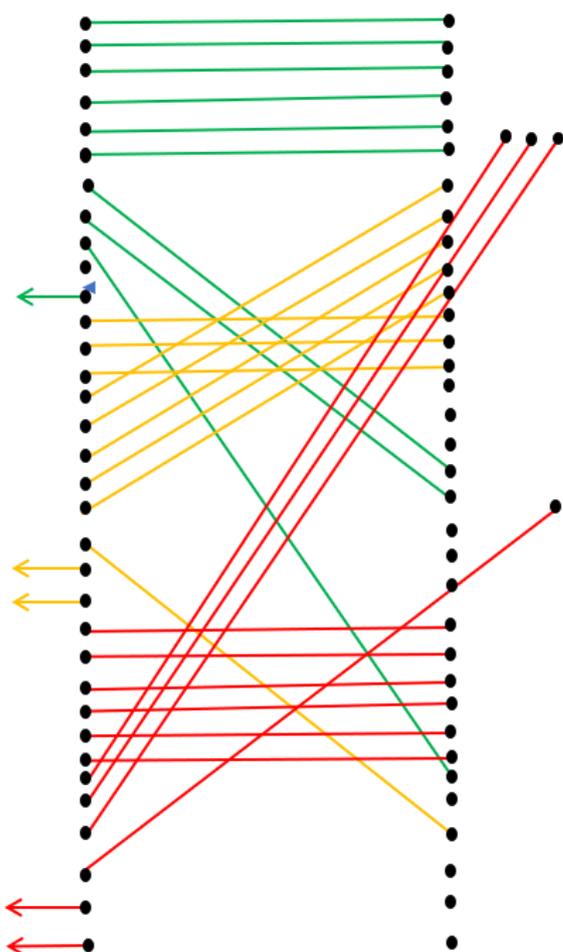
El equipo de trabajo decidió explicar que era altamente probable que los cambios de concentraciones moleculares por grupos, que se observan en la segunda parte de la gráfica, se debieran al cambio de diagnóstico en los niños de una prueba DeGangi a otra. Esto debido a la evolución del trastorno regulatorio para algunos y en otros casos, a que nuestros niños son intervenidos cuando se detecta alguna complicación. Por lo que, de los 11 niños que estaban en el grupo de bajo riesgo, 2 de ellos cambiaron su diagnóstico a riesgo moderado y 2 más a riesgo alto. Sin embargo, el grupo de riesgo bajo creció ya que acogió en este diagnóstico a 4 casos que antes tenían diagnóstico de riesgo moderado y 3 que tenían diagnóstico de riesgo alto, con un resultado de 14 integrantes para el grupo de bajo riesgo, y 1 de este grupo se dio de baja del proyecto antes de la segunda toma para determinar las concentraciones de resolvina.

El grupo de mediano riesgo se conformó por 6 niños de los cuales 1 era originalmente de alto riesgo, dos de riesgo bajo, 2 permanecieron en riesgo moderado y cuatro de este grupo se dieron de baja del proyecto. Además para la segunda toma de resolvina no se logró la adquisición de muestra para un niño.

El grupo de alto riesgo con 9 integrantes se conformó de 2 niños que antes tenían un diagnóstico de bajo riesgo y 1 de riesgo moderado, 6 permanecieron en este mismo grupo y 2 de este grupo se dieron de baja del proyecto.

Para un mejor seguimiento anexamos el siguiente esquema (Esquema 1), donde las líneas verdes son la representación de los niños de bajo riesgo, las amarillas los de mediano riesgo y las rojas los de alto riesgo. Se puede distinguir en dicho esquema el movimiento de los niños de un grupo a otro dependiendo del diagnóstico dado por la segunda prueba del instrumento DeGangi.

1. Esquema de movilidad de casos



Verde: bajo riesgo

Amarillo: riesgo moderado

Rojo: riesgo alto

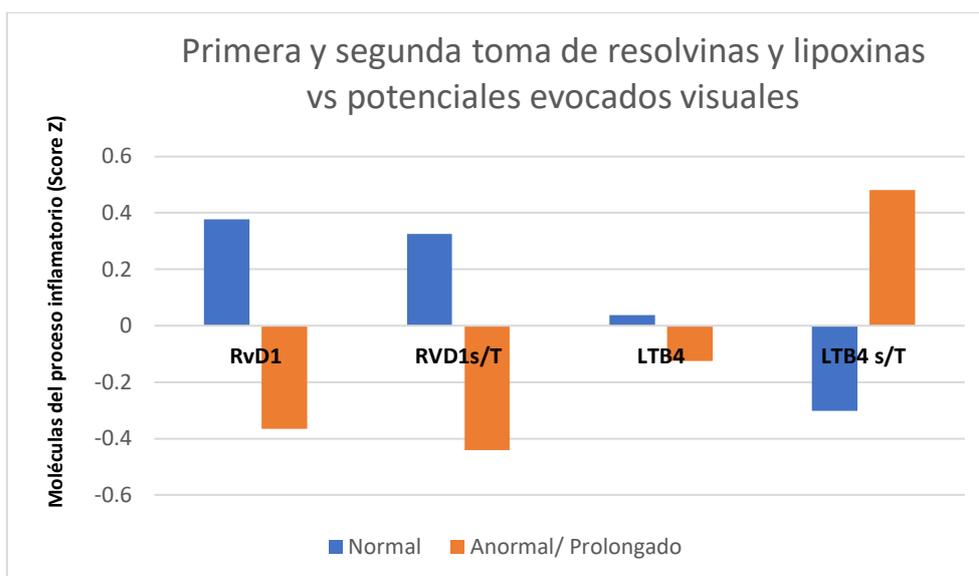
(Las líneas diagonales indican movilidad en la clasificación de riesgo por la segunda prueba del instrumento DeGangi)

En el movimiento de resolvinas de la primera a segunda toma vs la segunda aplicación de prueba DeGangi se observó una p de 0.0954, que explica una tendencia a la diferenciación de los grupos; sin embargo, esta tendencia se pierde para la segunda muestra ya que los grupos tienden a igualarse.

En la gráfica de la Figura 6.1. podemos ver que, dados los cambios de diagnósticos descritos con anterioridad, la resolvina en la primera muestra vs el instrumento de detección de riesgo para regulación DeGangi tomado cerca de la segunda muestra, proyecta solo el movimiento de los pacientes que pasaron del grupo de moderado al de bajo riesgo, describiendo en este último el comportamiento que antes presentaba el riesgo moderado. En la segunda toma de muestra de moléculas vs el segundo diagnóstico de detección de riesgos para alteraciones regulatorias, se observa que la resolvina, a pesar de no mostrar diferencias significativas en la gráfica, tiende a retornar al modelo original en donde el grupo moderado es el que presenta mayor cantidad de esta molécula.

Las lipoxinas en este seguimiento no presentaron diferencias significativas o relevancia ya que los grupos se igualan, por lo que se decidió no colocarlas en la gráfica comparativa.

6.2. Moléculas del proceso inflamatorio vs potenciales evocados visuales



Moléculas del proceso inflamatorio (Puntaje Z)	Potenciales Evocados Visuales		P	Cola izquierda
	N/Normal	N/Anormal/ Prolongado		
RvD1	18/0.37740	12/-0.36620	0.0424	
RVD1s/T	14/ 0.32663	9/-0.44190	0.0881	0.0441
LTB4	18/0.03660	12/-0.12561	0.6496	
LTB4 s/T	14/-0.30116	9/0.48120	0.0771	0.0385

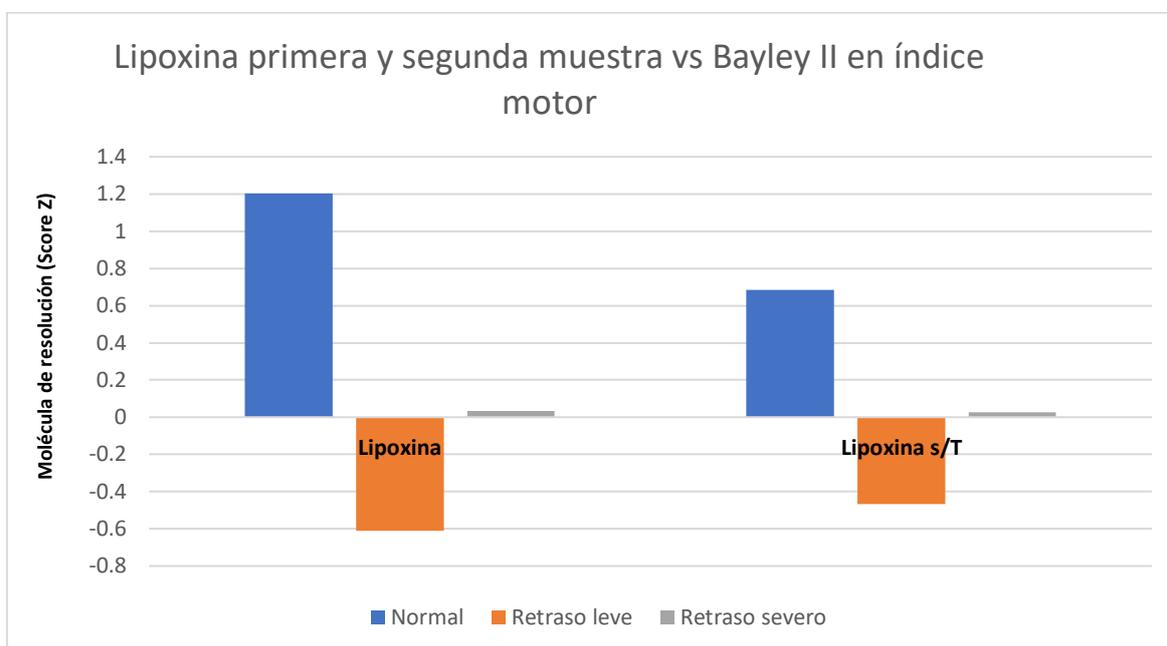
s/T. Segunda toma

Figura 6.2. La resolvina vs los potenciales evocados visuales (PEV). Se realizó el análisis por pares con la primera y segunda muestra molecular a partir del estudio de potenciales evocados tomado en niños dentro de los primeros 3 meses de vida. Para la primera muestra se contaba con 18 niños en el grupo con una respuesta normal de PEV y 12 niños en el grupo de potenciales anormales/prolongados. Para la segunda muestra se perdieron en el seguimiento a 4 niños del grupo de respuesta normal y 3 para el grupo de resultados anormales, lo que resultó en una

modificación en los valores de probabilidad, pasando de una $p=0.0424$ para la primera muestra a una $p=0.0881$ para la segunda con una cola izquierda de 0.0441; sin embargo, la tendencia en las gráficas se continuó en el transcurso del tiempo. Los resultados sugieren que los niños con alteraciones de tipo prolongación en la respuesta fisiológica de los potenciales evocados visuales, presentaron en el momento de la segunda muestra una menor presencia de resolvinas, a comparación de los que presentaron parámetros normales.

Las muestras para la detección de la molécula LTB4 fueron tomadas al mismo tiempo que las de resolvina y son del mismo tamaño "n". En la figura 6.2. se observa que, en la primera muestra vs los PEV, la "p" no alcanza valores significativos, pero se decide exponerla para observar la tendencia de los grupos que presentan mayor cantidad de la molécula. Para la segunda toma de moléculas, se observan resultados marginales con $p=0.0771$; sin embargo, observamos una cola izquierda de 0.0385, que para este caso describe mejor la tendencia de los datos. En la figura se visualiza una diferenciación clara de los grupos, así los niños con resultados anormales en sus potenciales evocados tienen con respecto a la segunda muestra molecular mayor presencia de LTB4.

6.3. Movimiento de las lipoxinas de la primera a la segunda toma de muestras vs el índice motor de desarrollo medido por Bayley II en la última valoración del niño.



Molécula de resolución (Puntaje Z)	Bayley II Índice Motor			P No paramétricas	P Paramétricas
	N/Normal	N/Retraso leve	N/Retraso severo		
Lipoxina	4/1.2026	8/-0.6116	21/0.0344	0.0063	0.0074
Lipoxina s/T	2/0.68604	7/-0.4667	17/0.0266	0.0719	0.1293

s/T. Segunda toma

Los niños de la presente cohorte fueron estudiados con pruebas del desarrollo infantil, como son Bayley II y III. Para este análisis se ocupó la última valoración del seguimiento del niño.

Figura 6.3 Con respecto a las lipoxinas se encontró que los niños sin alteraciones motoras en el instrumento Bayley II presentaban de manera constante una mayor concentración de esta molécula, con diferencias significativas en la primera y segunda muestra ($p= 0.0063$ y 0.0719 , respectivamente).

Nota: Para los grupos que se obtienen con el instrumento de desarrollo infantil Bayley III, con respecto a la normalidad y retraso en sus diferentes grados, no se encontraron diferencias significativas ya que los instrumentos Bayley II y III valoran los ítems de manera diferente y en este último existe una subdivisión de alteración motora fina y gruesa. La posibilidad de detectar alteración en lipoxina se observa solo con el Bayley II y solo en el área motora con sus áreas en conjunto.

6.4. Correlación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca vs resolvína en la toma más cercana al registro cardíaco

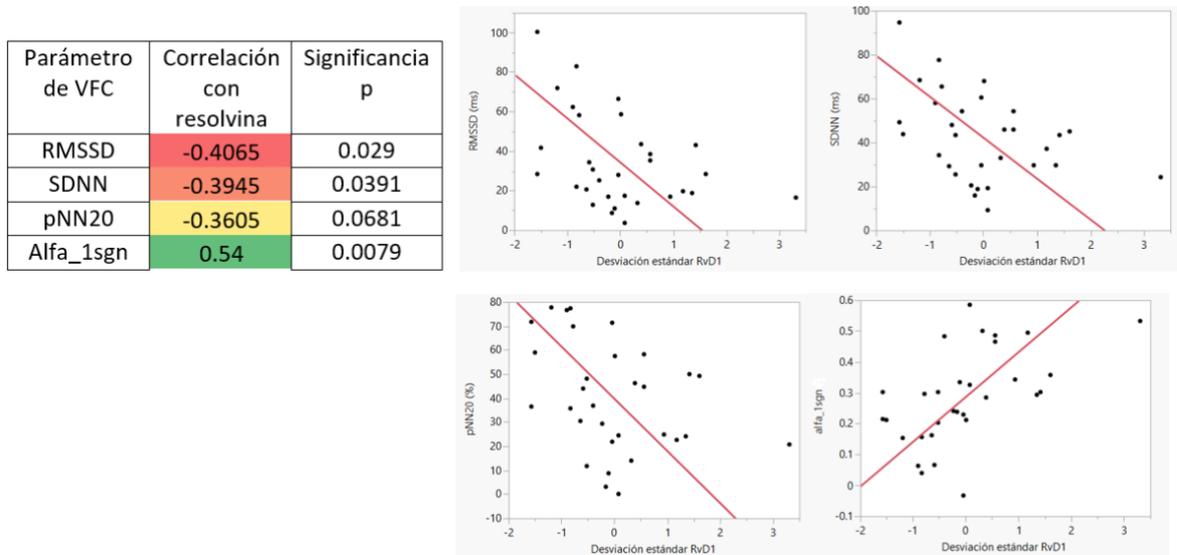


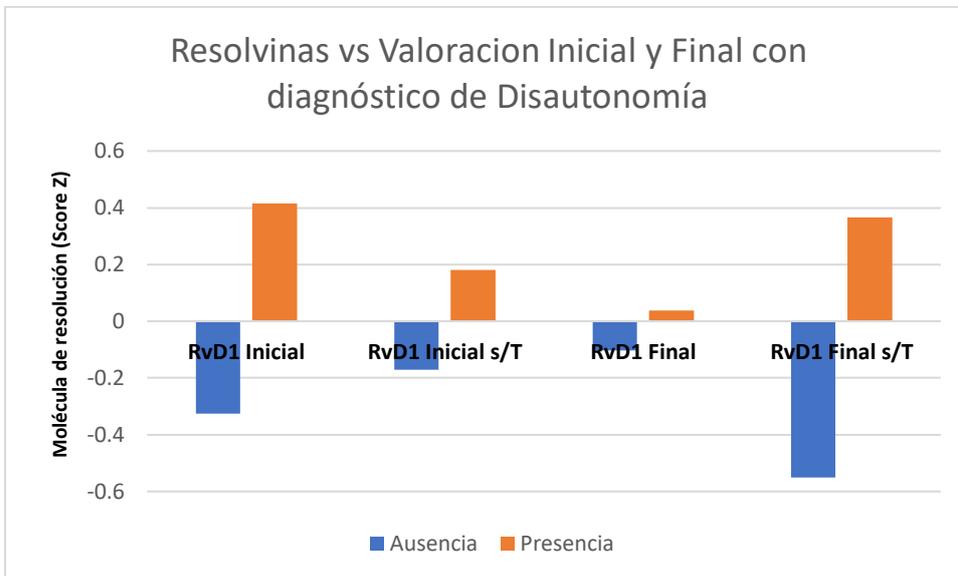
Figura 6.4. En el dominio del tiempo, entre mayor RMSSD (como estimador de los componentes a corto plazo de la VFC) se encontró una menor concentración de resolvína. Lo que se interpreta como tener mayor respuesta cardíaca a la modulación parasimpática a medida que se tiene una menor concentración de

resolvina. Con relación a la variabilidad global, la estimación del parámetro SDNN tiene una relación indirecta con las concentraciones de resolvina.

En coincidencia con los resultados de RMSSD, el pNN20 (%) tiene una correlación indirecta con la concentración de resolvina. Así, entre mayor sean los cambios en los intervalos cardíacos consecutivos entre un complejo y otro dentro del registro electrocardiográfico, menor es la concentración de resolvina. Por lo tanto, para una VFC mayor, hay una menor concentración de resolvina.

Al contrario de los resultados anteriores, en el Alfa_1sgn entre menor es la concentración de resolvina menores son los valores de este exponente de escalamiento. Esto refleja una mayor anti-correlación que se puede asociar particularmente a una mayor variabilidad. Sin embargo, este resultado es congruente con los anteriores ya que en conjunto indican que, a una mayor variación en la frecuencia cardíaca, en un periodo de tiempo, el sistema inmunológico e inflamatorio tiene una actividad en la que la presencia de moléculas de resolución se ve disminuida. Lo que podría indicar que la homeostasis del sistema cardíaco se encuentra dentro de las condiciones adecuadas con parámetros propicios para responder ante diferentes estímulos inesperados y poder regresar a un estado basal.

6.5. Movimiento de las resolvinas de la primera a la segunda muestra vs la valoración inicial y final con diagnóstico de disautonomía.



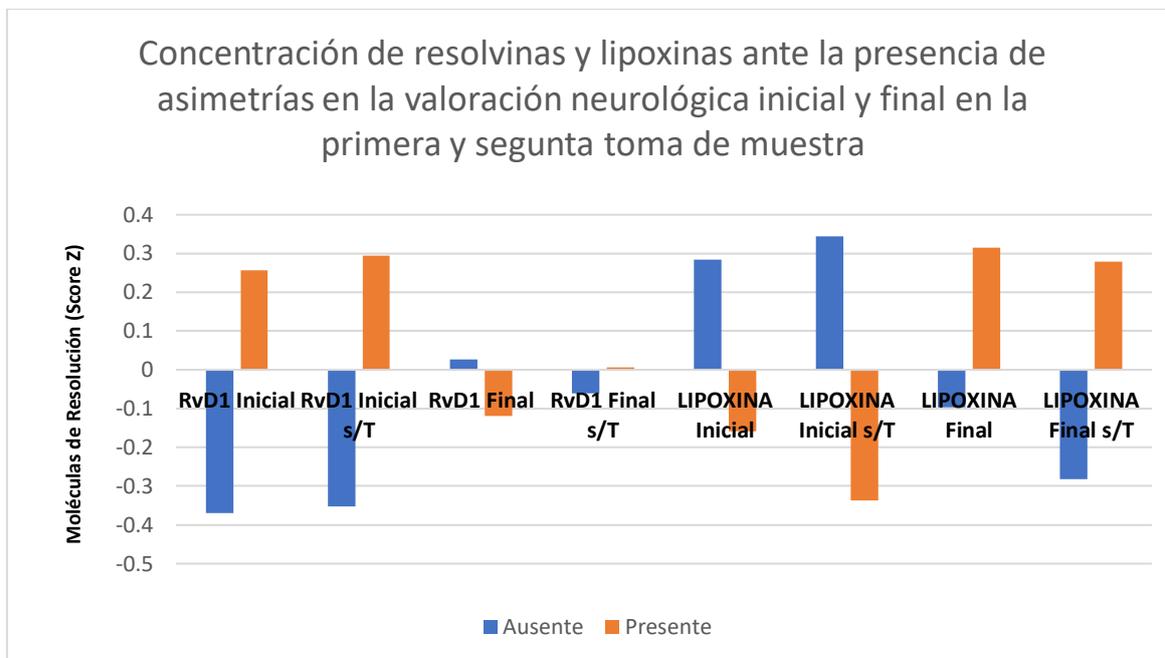
Molécula de resolución (Puntaje Z)	Disautonomía Medias		P
	N/Ausencia	N/Presencia	
RvD1 Inicial	20/-0.32462	14/0.41458	0.0330
RvD1 Inicial s/T	17/-0.17116	10/0.17975	0.3864
RvD1 Final	14/-0.10256	20/0.03737	0.6967
RvD1 Final s/T	12/-0.55149	15/0.36704	0.0139

s/T. Segunda toma.

En la figura 6.5. se observa que en general, la presencia de disautonomía, sin importar si es actual o previa, se asocia con una mayor concentración de resolvinas en la primera y segunda muestras. Y que si bien las diferencias entre segunda toma

vs la valoración inicial y en la primera muestra vs la valoración final dejan de ser significativas, la tendencia es similar y parece confirmar los datos.

6.6. Movimiento de las moléculas de resolución inflamatoria de la primera a la segunda toma de muestra vs las asimetrías diagnosticadas en la valoración inicial y final del seguimiento del neurodesarrollo.



Moléculas de Resolución (Puntaje Z)	Asimetría		P	Colas
	Ausente	Presente		
RvD1 Inicial	15/-0.37025	19/0.25608	0.0712	Derecha 0.0356
RvD1 Inicial s/T	14/-0.35224	13/0.29378	0.0920	Derecha 0.0460
RvD1 Final	23/0.02706	11/-0.11915	0.6986	
RvD1 Final s/T	19/-0.06124	8/0.00640	0.8755	
LIPOXINA Inicial	15/0.28481	19/-0.15911	0.1991	
LIPOXINA Inicial s/T	14/0.34504	13/-0.33625	0.0810	Izquierda 0.0405
LIPOXINA Final	23/-0.09610	11/0.31449	0.2646	
LIPOXINA Final s/T	19/-0.28285	8/0.27919	0.0148	

s/T segunda muestra

La figura 6.6. muestra cómo las resolvinas parecen tener una huella de memoria, ya que los niños que presentaban asimetría en la primera valoración neurológica son los mismos que presentan mayor concentración de resolvinas en las muestras tomadas para este estudio. En cambio, en las valoraciones finales del seguimiento del neurodesarrollo la tendencia de estas moléculas solo se ve en la segunda toma de la muestra y en una menor proporción. Por el contrario, la lipoxina parece describir, para esta condición de asimetría en particular, que su mayor concentración molecular se da en una fase aguda. Los niños que presentaban asimetría en la última valoración del seguimiento del neurodesarrollo, presentaron mayores concentraciones de lipoxina en comparación con ellos mismos en las valoraciones iniciales, donde las mayores concentraciones se presentaban en aquellos que no tenían la asimetría.

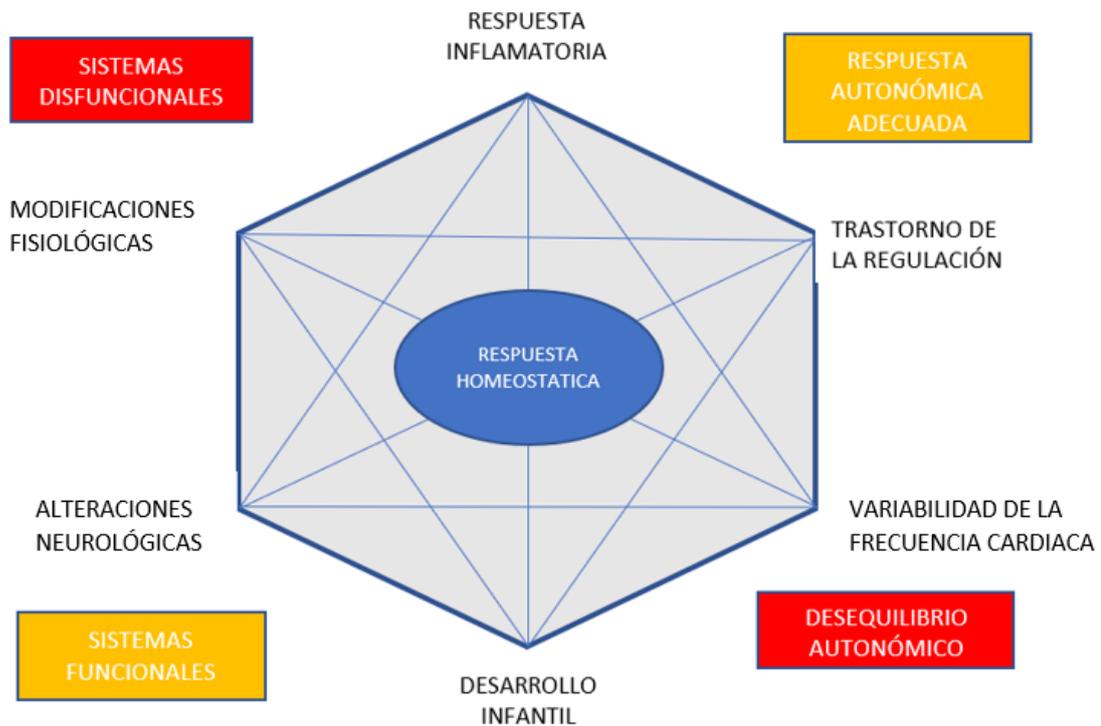
6.7 Discusión tercera parte

En las primeras etapas de la infancia los estímulos externos aunados a la integridad de las estructuras neurológicas son la base para un adecuado neurodesarrollo.¹⁵⁴⁾ La adecuada adquisición de los dominios necesarios para la locomoción, interacción e integración sensorial y cognitiva tiene etapas preestablecidas y la evaluación de ellas puede indicar de manera temprana el retraso o la inmadurez, así como la incapacidad de adquirir las habilidades innatas. El objetivo de estas evaluaciones radica en la importancia de poder diseñar programas de estimulación e intervención tempranas.¹⁵⁵⁾ Las adquisiciones que los infantes van teniendo en su desarrollo, denotan una organización cortical superior y facilitan modos y estilos de aprendizaje más efectivos para cada periodo de edad.¹⁵⁶⁾ La adecuada maduración del

organismo se ve afectada por los estímulos externos, de manera positiva o negativa, por lo que en el seguimiento del niño se debe integrar la relación con el medio a las causas del diagnóstico establecido.

El objetivo de este estudio se cumplió al medir el papel de los mediadores lipídicos como marcadores de la regulación homeostática en diferentes etapas de los procesos autonómicos y neurológicos del neurodesarrollo. El siguiente esquema (Esquema 1, del bloque 3 de resultados “Flexibilidad en la interacción y jerarquías de los sistemas para lograr un estado homeostático”) muestra cómo las interacciones entre los sistemas disfuncionales en cualquiera de los procesos autonómicos o neurológicos, durante el desarrollo, pueden modificar la resolución de la respuesta inflamatoria, haciéndolos permanecer en un estado de parainflamación. Y del mismo modo, cómo la organización de un sistema (ya sea de forma espontánea o por una intervención) puede influir sobre otro, para iniciar una cascada de regulación que lleve a la totalidad de los sistemas a una funcionalidad dentro de los parámetros homeostáticos, sin importar la jerarquización del sistema influyente.

“FLEXIBILIDAD EN LA INTERACCIÓN Y JERARQUIAS DE LOS SISTEMAS PARA LOGRAR UN ESTADO HOMEOSTÁTICO”



Esquema 1 del bloque 3. En cualquier sistema con funciones alteradas, sin importar el origen, éstas pueden estresar al organismo en diferentes niveles, y dicho estrés puede desorganizar funciones de órganos y otros sistemas. Del mismo modo, la influencia de la inmadurez o daño de órganos y sistemas puede desregular las respuestas al estrés, creando un bucle de interacción o información, que se explica no solo en un sistema cerrado del organismo, sino con interacciones externas. La influencia del medio puede actuar como un factor desregulador o regulador, en el caso de este último, la regulación de un sistema podría iniciar la regulación de otros.

Varios trastornos del neurodesarrollo, incluidos los trastornos del espectro autista, la esquizofrenia, la parálisis cerebral, la epilepsia, el deterioro cognitivo y la depresión, se han relacionado con la activación inmunitaria y la inflamación en las primeras etapas de la vida.¹⁵⁷⁾ A partir de nuestros datos proponemos que la

activación inmunitaria, sin importar su origen, a nivel de parainflamación o inflamación de bajo grado, puede estar ligada a alteraciones subclínicas del neurodesarrollo, que afectan de forma directa la integración cognitiva y motora para un desarrollo adecuado.

En el presente estudio se encontró una concentración menor de resolvinas en los niños que presentaban menor riesgo de padecer trastornos de la regulación, según el instrumento DeGangi, en comparación con los niños que presentaban riesgo moderado. Esto indicaría una mayor actividad de resolución para este segundo grupo, probablemente como respuesta a una mayor concentración de moléculas proinflamatorias en comparación con sus pares o a un estado de hiperresolución. El estado de hiperresolución en este caso vendría seguido de un agotamiento de moléculas de la resolución, ya que el grupo de mayor riesgo a padecer trastorno de regulación, y por lo tanto con mayor alteración funcional, presenta concentraciones menores de moléculas de la resolución. Dicha tendencia no se pierde con el tiempo ya que presenta el mismo movimiento en la primera y segunda toma y en el primer y segundo seguimiento de riesgo de trastorno de regulación. Otra probable explicación sobre el agotamiento de recursos es que el aumento de estrés psicoemocional interrumpe el proceso natural de la resolución inflamatoria, es decir la resolómica.¹⁵⁸⁾

Nuestra interpretación se fortalece con otros estudios donde demuestran que la relación entre la infección materna durante el embarazo y los trastornos del neurodesarrollo depende más de la respuesta inmune materna que de un patógeno en específico (con excepciones ya conocidas que tienen neurotoxicidad directa).

Así, dicha actividad inmunológica interactúa con la epigenética y puede modificar la funcionalidad de la célula en el sistema nervioso central, y modificar el funcionamiento de moléculas inflamatorias como las citocinas IL-6 e IL-17a. IL-6-IL-1 β , TNF- α .^{159, 160)}

Ante el aumento de moléculas proinflamatorias, la respuesta del organismo es organizar una pronta resolución aumentado las moléculas de resolución. En nuestros resultados encontramos mayores concentraciones de lipoxina, durante todo el seguimiento, en el grupo que presentaba mayor riesgo para presentar trastornos de la regulación. Este resultado no contradice el anterior dato de hiperresolución en las resolvinas, dado que es un modelo dinámico donde las moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias pueden estar de manera concomitante en diferentes etapas de la respuesta inflamatoria.

En edades tempranas las conductas regulatorias y autonómicas se dan por etapas y dependen de la madurez de las estructuras neuronales con las que se cuenten y las adecuadas interacciones que se logren hacer entre ellas, por lo que se debe entender con una visión dinámica del desarrollo de la regulación.¹²⁹⁾

En el sistema nervioso central la microglia se considera como base para la respuesta inmunitaria. En la actualidad, además de los roles tradicionales de tipo macrófago, la microglia se ha relacionado con papeles críticos en el neurodesarrollo, donde promueve la supervivencia, diferenciación y maduración de las neuronas durante la neurogénesis y eliminación del exceso de sinapsis, lo que permite un adecuado desarrollo funcional.¹⁶¹⁾ Al estimular la microglia por señales provenientes de patrones moleculares de patógenos (PAMP) y patrones moleculares de daño

(DAMP), ésta se retrae alterando su morfología y procesos fundamentales. Y activa programas para la opsonización y fagocitosis de células diana. Además, produce citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 Y TNF- α) e interactúa con señales provenientes de astrocitos, otras microglías y células inmunes que se presentan en los procesos de inflamación y se infiltran por la barrera hematoencefálica.¹⁶²⁾ Aquí encontramos que independientemente de sus riesgos perinatales, los niños con antecedentes de potenciales evocados visuales normales en el primer trimestre de vida, presentan en el seguimiento una concentración mayor de resolvinas, lo que podría representar un estado de mejor respuesta a factores estresantes en comparación con sus pares. Por el contrario en este mismo grupo se encontró que los niños con antecedentes de PEV anormales, por prolongación de la respuesta, presentan en dicho seguimiento, para la segunda muestra, una mayor concentración de LTB₄, claramente proinflamatorio. La mayor concentración de moléculas proinflamatorias, sin una adecuada respuesta de resolución y por lo tanto con una perpetuación de la respuesta inflamatoria, aun de baja intensidad, podría estar ligada a enfermedades degenerativas del SNC en las que el daño pasa a un punto de no retorno y el sistema inmune trata de reparar sin éxito, provocando daño y disfunción de la respuesta inmunológica.^{156,163)} En la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, las moléculas MHCII codificadas en la región del antígeno leucocitario humano afectan la activación de la microglia e impactan sobre la expresión fisiológica diferencial de Mhc2ta (principal codificador del MHCII) sobre la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, lo que ocasiona un deterioro en las capacidades motoras e intelectuales.¹⁶⁰⁾ Así cualquiera que sea el tipo de inflamación, ya sea de baja intensidad o clásica y de forma aguda o crónica, su

presencia es un factor de riesgo para alteraciones a nivel autonómico, cognitivo o motor.

Con el presente trabajo se ha demostrado que no es la edad del infante la que determina la mayor presencia de moléculas del proceso inflamatorio, sino la presencia de la disfuncionalidad del sistema, secundaria en su mayoría a alteraciones biológicas en edades perinatales, con secuelas de parainflamación. (Esta afirmación se confirma con los datos del primer apartado de resultados, publicados en el 2021 y cuyo artículo se encuentra en el anexo 11).

En adultos mayores se observa una similitud, pues si bien existe una mayor presencia de mediadores séricos proinflamatorios de tipo IL-6, IL-8 y TNF- α en comparación con los adultos jóvenes, esta presencia está relacionada con disfunciones y degeneraciones propias de la edad y también se ha determinado que en los viejos más saludables se encuentran mayor presencia de moléculas antiinflamatorias, como cortisol o IL-10.¹⁶⁴) Pero no todos nuestros resultados son congruentes con lo antes mencionado ya que nuestros datos en niños, describen que aquellos que tienden a tener mayor respuesta cardíaca a la actividad parasimpática de acuerdo la VFC, presentan una menor concentración de resolvinas, esto muy probablemente porque se encuentran en un estado homeostático continuo, en cambio aquellos que presentan disminución en la VFC, presentan mayores concentraciones de resolvinas por alteraciones homeostáticas que requieren moléculas de resolución para regresar a sus parámetros o en su defecto se encuentran ya en nuevos parámetros. Por otro lado aquellos con resultados normales en el desarrollo medido por instrumento Bayley II del área

motora, presentan mayores concentraciones de lipoxinas que son consideradas parte de la respuesta antiinflamatoria. Sin embargo, encontramos que las mayores concentraciones de resolvina se presentaban en diferentes grupos según la patología a considerar, como explicaremos más adelante.

Las moléculas antiinflamatorias tiene un papel importante en la resolución de la inflamación ya que es un proceso activo y no solo reflejan el agotamiento del proceso inflamatorio. Se ha determinado que la inflamación es un acto autolimitante, Serhan y su grupo descubrieron que en los exudados inflamatorios existían moléculas que se involucraban en una resolución activa de la inflamación: las resolvinas, maresinas y proteínas activas de señalización.¹⁶⁵⁾

Nuestros resultados en el trastorno regulatorio nos muestran que en los niños con alteraciones moderadas, la presencia de resolvina es mayor que en los niños sin alteraciones; sin embargo, los niños con trastornos más graves presentan una caída en la presencia de resolvinas, muy probablemente por un agotamiento de recursos o por el aumento de estrés psicoemocional que sabemos interrumpe el proceso natural de la resolución inflamatoria, es decir la resolómica.¹⁵⁸⁾

Y en general, los resultados dependientes de lipoxinas en trastorno regulatorios, Bayley en el índice motor y asimetrías neurológicas, describen una actividad molecular diferente para los niños con la alteración, que para sus pares sin la alteración en los resultados de cada instrumento.

Durante la inflamación, la vía de señalización activada por la PGE2 y por la PGD2 inicia la transcripción de la enzima 15-LOX, requerida para la generación de lipoxina, así como de las resolvina que funcionan como agonistas antiinflamatorios.¹⁶⁶⁾

Cada día es más claro que los eicosanoides no solo participan en la perpetuación del proceso inflamatorio.^{167)]} Ahora se ha demostrado su participación en la resolución de la inflamación con las lipoxinas y con productos como la prostangladina D2; estos junto con productos de las vías de lipoxigenasa como las resolvinas y maresinas, pueden ofrecer protección a tejidos. Por otro lado factores como enzimas que se consideraban promotoras de la inflamación del tipo COX2, actualmente se ha demostrado que activan no solo las prostangladinas (PGE2) para dicha función sino también la prostaglandina D2, pro-resolutiva. La 15d-PGJ2 también inhibe preferentemente el tráfico PMN, favoreciendo el de monocitos a través de la regulación diferencial de las moléculas de adhesión celular y la expresión de quimiocinas.¹⁶⁷⁾

Nuestros resultados relacionados con la resolvina apuntan a que los niños con alteraciones del trastorno regulatorio, disautonómicos y con presencia de asimetrías, presentan mayores concentraciones de resolvina, lo que indicaría un esfuerzo activo del organismo por retornar a una homeostasis base. Estos tres diagnósticos se presentan de manera crónica y si bien son modificables suelen necesitar una larga intervención para su mejora. Y ya que la cronicidad de un sistema disfuncional puede modificar los parámetros base de retorno, sugerimos que la resolución tardía de una disfunción limita al sistema para iniciar un exitoso

proceso antiinflamatorio. Por lo que las moléculas de resolución permanecerán en un estado de hiperresolución hasta su agotamiento.

Por otro lado, cuando se presentan dificultades en la regulación autonómica o de interacción social y no se atienden, hay una elevada probabilidad de que el desarrollo psicomotriz de los niños se vea afectado¹⁶⁸⁾ y presenten problemas en el futuro ³⁹⁾.

El infante requiere de estructuras cerebrales e interacciones nerviosas que le permitan regular, filtrar y organizar los estímulos intrínsecos y extrínsecos. Para este propósito estructuras como el tallo cerebral y en particular la formación reticular, comunican de manera dinámica señales superiores e inferiores del sistema nervioso. La formación reticular tiene relación con el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cerebral, lo que le permite una interacción no jerárquica de información. Las relaciones con el hipocampo participan en las conductas de atención y memoria y las interacciones con el hipotálamo son fundamentales para el establecimiento de ciclos que logran organizar y propiciar la homeostasis en el infante. Del mismo modo el hipotálamo tiene proyecciones hacia el sistema nervioso autónomo, el nervio vago, la hipófisis, las glándulas adrenales, el tálamo y la corteza prefrontal ³¹⁾ De acuerdo con nuestros resultados, la presencia de alteraciones en la psicomotricidad y la presencia de asimetrías clínicas, secundarias a procesos biológicos perinatales o a interacciones inadecuadas con el ambiente, pueden estar ligadas a la necesidad de mantenerse en un estado de parainflamación secundaria a la disfunción de una parte del sistema nervioso.

Estudios hechos en Bangladesh con niños de bajos recursos económicos, demuestran que la inflamación en periodos donde el neurodesarrollo es sensible puede alterar el desenlace. Se midieron moléculas del proceso inflamatorio (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10) en niños de 6 meses con antecedentes de enfermedades febriles y se encontró una relación directa entre las moléculas proinflamatorias con la disminución de las puntuaciones de desarrollo de lenguaje y motoras, dadas por la tercera edición del instrumento Bayley III tomado a los 12 y 24 meses, y una relación inversa con la presencia de IL-4. Se encontraron mejores resultados para los niños que presentaban mayores concentraciones de esta molécula con actividad antiinflamatoria. Sin embargo, en sus resultados no se pudo concluir si la infección era responsable de la producción de citocinas IL-1 β , IL-6 o IL-4, o si otras diferencias ambientales o genéticas son responsables de las diferencias individuales en los niveles de citocinas. Pero la relación directa entre ellas y el desarrollo en niños evidenció la necesidad de seguir buscando información.¹³⁹⁾

Como podemos darnos cuenta, para determinar los problemas que se pueden presentar en el desarrollo se requieren escalas predeterminadas para la estandarización de actividades. El instrumento de evaluación del desarrollo más utilizado es el de Bayley Scales of Infant Development (BSID). Para este estudio se consideró pertinente ocupar los resultados del Bayley II, aunque ya se contara con la versión más reciente de Bayley III, dado que las dos primeras ediciones de la escala Bayley producen 2 puntuaciones: el Índice de Desarrollo Mental que evalúa el desarrollo cognitivo y del lenguaje, y el Índice de Desarrollo Psicomotor que evalúa las habilidades motoras, pertinentes para este estudio. En las escalas

revisadas de Bayley para el desarrollo de bebés y niños pequeños, tercera edición (Bayley-III, 2006), se separa el índice de desarrollo mental en distintas escalas cognitivas, de lenguaje receptivo y de lenguaje expresivo, y el índice de desarrollo motor en escalas de motricidad fina y motora gruesa,¹⁶⁹⁾ con una menor exigencia de los ítems. Estudios recientes en Estados Unidos, el Reino Unido y Australia han informado que las evaluaciones Bayley III subestiman significativamente la tasa de retraso en el desarrollo de bebés y niños nacidos a término.¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾

Nuestros resultados aquí describen una mayor concentración de lipoxinas en los niños que presentaban alteraciones motoras detectadas por el instrumento Bayley II, lo que manifiesta una alteración funcional que se asocia a la permanencia de procesos de resolución ante una probable parainflamación. En los bebés extremadamente prematuros, los niveles elevados de IL-1 β e IL-6 relacionadas con la inflamación en la sangre recolectada en los días 7 y 14 posnatales, se asocian con un desarrollo mental y motor deficiente a la edad de 2 años,¹⁷³⁾ lo que parece indicar una perpetuación de la disfuncionalidad, ocasionando un estrés sistémico y un probable daño que genera secuelas ante una no exitosa intervención antiinflamatoria.

El estrés, sin importar su origen, se refiere al reto dado por múltiples factores a los niveles normales homeostáticos y el esfuerzo por retornar a un estado estable de funciones. La regulación de las respuestas fisiológicas ante el estrés sistémico se logra a través del sistema hipotalámico-hipofisiario-adrenérgico. En una situación que provoca estrés, el hipotálamo produce el CRF que estimula a la hipófisis para la liberación de la hormona adrenocorticotrópica. Esta hormona activa los

receptores de las glándulas adrenales para producir hormonas esteroideas, primordialmente cortisol, el cual activa los recursos necesarios para mantener las funciones durante las situaciones estresantes. El cortisol puede afectar a las estructuras del sistema límbico involucradas en las emociones, el aprendizaje, la memoria y la autorregulación.⁴⁴⁾ Si no se cuenta con los sistemas para controlar la respuesta ante los estímulos estresantes, se mantiene un estado de alerta persistente celular lo que desencadena un estado de parainflamación, secundaria al estrés celular. La intervención de los niños para que logren controlar los estados de regulación autonómica pretende disminuir activamente el estrés y los excesos de actividad celular que mantienen al sistema en un estado de alerta parainflamatorio. De acuerdo con nuestros resultados, sin importar el origen del estrés o el nivel en el que se dé, la presencia constante de una disfunción en un sistema mantiene la activación de moléculas de resolución.

Las citocinas también pueden activar de manera potente el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) para aumentar las concentraciones de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), arginina vasopresina y corticosterona. Estas hormonas pueden estimular la secreción de ACTH y glucocorticoides de las glándulas suprarrenales¹⁵⁷⁾ Se ha determinado que la disminución selectiva en el hipocampo de los niveles de DHA, NPD1 Y ALOX15 también disminuye la neuroprotección en la enfermedad de Alzheimer. Además, después de un accidente cerebrovascular isquémico, NPD1 bloquea la inducción de genes proinflamatorios y la acumulación de leucocitos. PD1 también muestra

acciones específicas sobre las células T para disminuir su migración, liberación de citocinas y supervivencia celular.⁶⁰⁾

Los mismos factores podrían traspolarse a los niños, donde la neuro-protección ante diferentes estados de estrés, ocasionaría la desregulación de moléculas pro y antiinflamatorias. Esto resultaría necesariamente en una presencia de moléculas de resolución, aun cuando los parámetros de las moléculas proinflamatorias no se encuentren en una concentración clásica de la inflamación y solo se perciban como un bajo grado de inflamación por disfunción primaria o secundaria a eventos traumáticos en estructuras centrales neuronales. Actualmente se ha identificado que si bien la mutación p53 se encuentra ligada a la presencia de ciertos tipos de cáncer, también tiene una relación estrecha con la parainflamación ya que una vez que la p53 se encuentra mutando, la parainflamación cambia sus estándares de regulador y se convierte en un promotor tumoral. De manera similar tensiones fisiológicas como la hipoxia, el estrés metabólico y el estrés oxidativo pueden activar el p53 que podría ser un promotor junto con la parainflamación para restaurar el tejido.¹⁷⁴⁾

En la regulación autonómica cabe considerarse desde la respuesta comportamental hasta la respuesta autonómica del sistema cardiorrespiratorio ante el reto y la regulación para regresar a estándares adecuados al retirar el estímulo. Las alteraciones en la regulación vagal, inherentes a la manifestación de la VFC, pueden significar disfuncionalidad en la regulación autonómica.^{77,78,89)}

Nuestros resultados indican que, a mayor presencia de regulación parasimpática congruente con una mejor respuesta cardíaca a esta actividad autonómica regulatoria, la concentración de moléculas de resolución es menor.

Otras estructuras que en los últimos años se han revisado para poder evaluar el control neuronal de la regulación autónoma incluyen, las neuronas en el rafe, médula caudal, médula ventrolateral caudal, protuberancia ventrolateral caudal, campo tegmental lateral medular, protuberancia dorsolateral rostral y médula ventrolateral rostral. El grupo de científicos encargados de examinar estas estructuras determinó que tienen una alta relación con el control del sistema cardiovascular y que su respuesta autonómica de tipo inhibitoria o excitatoria logra equilibrar la respuesta ante estímulos intrínsecos como los provenientes de baroreceptores y señales aferentes de insuflación pulmonar.¹⁷⁵⁾ De tal modo que el sistema autonómico desde su vía simpática o parasimpática ofrece una respuesta posible a estímulos cíclicos o estímulos imprevistos que propicia el retorno a un estado donde la función de cada órgano esté en niveles óptimos de gasto energético y regulación celular.

Las neuronas del rafe se encuentran más comúnmente relacionadas con funciones de tipo afectivo–depresivo ya que cuentan con un núcleo rico en autorreceptores de serotonina pre-sináptica 5-HT.¹⁷⁶⁾ Sin embargo, éstas también se ven involucradas con los ciclos de sueño vigilia. Éstos y otros ciclos determinan parte de la regulación autonómica necesaria para una adecuada respuesta al medio.¹⁷⁵⁾ Y así mismo pueden determinar una regulación hacia otros sistemas.

Los resultados presentados aquí dejan ver que la desorganización de un sistema que es necesario para un adecuado neurodesarrollo puede afectar la organización homeostática de la respuesta inmune.

Tanto los resultados para este estudio, como la práctica hecha en nuestro Centro de Investigación de neurodesarrollo, se inclinan a concluir que la visión es un sentido importante para el desarrollo temprano; un atraso en la interacción con estímulos visuales puede afectar la organización en el neurodesarrollo. Sin embargo, si la intervención es temprana y se logra recuperar el sentido o instaurar una rehabilitación temprana incluyente, la plasticidad cerebral podrá reorganizar las estructuras cerebrales para un funcionamiento alterno.¹⁷⁷ Los potenciales evocados visuales tomados en edades tempranas pueden determinar la maduración y funcionalidad del nervio óptico.^{94,95,98} Lo que permite integrar un diagnóstico temprano para poder realizar estimulaciones e intervenciones terapéuticas.

Los resultados en esta tesis confirman que un resultado anormal en las señales registrado por potenciales evocados visuales está acompañado por consecuencias desreguladoras no solo en el desarrollo sino en huellas de memoria en la funcionalidad del sistema. Y es que los niños con antecedentes de PEV anormales presentaron menores cantidades de moléculas de resolvina y mayores cantidades de LTB₄ en comparación con sus pares sin alteraciones en los PEV para en estas mediciones.

Las prostaglandinas y el LTB₄ están involucrados en los pasos de inicio que permiten que los leucocitos y específicamente los neutrófilos abandonen, a través de la diapédesis, las vénulas poscapilares.¹⁷⁸ La biosíntesis de los mediadores de

la fase de resolución, en sentido estricto se inicia durante el cambio de clase de mediador de lípidos, en el que los iniciadores clásicos de la inflamación aguda, prostaglandinas y leucotrienos (LT), cambian para producir mediadores pro-resolución especializados (SPM, por sus siglas en inglés), limitando el reclutamiento de neutrófilos en el tejido (cese de la entrada de PMN) y optimizando la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos por macrófagos, lo que indica la organización del periodo de resolución que promueve el retorno del tejido a la homeostasis.¹⁷⁹⁾

Nuestros resultados indicarían un proceso de regulación adecuada en los niños con antecedentes de PEV normales y una desregulación inmunológica en los niños con antecedentes de PEV anormales. La neuroprogresión por neuroinflamación leve comparte factores con la parainflamación y se ha determinado que está estrechamente ligada a la neurodegeneración, en enfermedades neurológicas y mentales grave. Esto en alteraciones secundarias por estrés y por secuelas de alteraciones en la homeostasis secundarias a la presencia de factores patógenos, que si bien fueron eliminados, la correspondiente respuesta de resolución fue limitada. Por otro lado, reiteramos la presencia de moléculas inflamatorias en desórdenes mentales y su presencia en el tiempo y la consolidación de secuelas en el sistema nervioso central, así como el desencadenamiento de alteraciones en la respuesta inmunológica secundaria a la disfuncionalidad de cualquier sistema de origen. ^{180,181)}

Las resolvinas pueden comportarse no solo como agentes de resolución sino como moléculas protectoras al daño. Experimentos hechos en ratones a los que se les somete a isquemia cerebral han demostrado que la presencia de resolvinas

formadas a partir del mensajero cerebral 10,17 s-docosatrieno inhibió la infiltración de leucocitos, la inducción de NFkB y ciclooxigenasa-2, lo que provocó neuroprotección. Vía distinta a la generación de 17-hidroperoxi-DHA, pero con acción similar a la 15-lipoxigenasa.¹⁸²⁾

La presencia de resolvinas circulantes puede hablarnos de una antelación a un desenlace dañino ante estímulos estresantes continuos, o como lo hemos explicado con anterioridad, una respuesta continua que compensa la funcionalidad ante un elemento que requieren reparación y por otro lado, dependiendo de la concentración, podría ser un factor protector que se presenta de manera habitual en organismos sanos. Cualquiera que sea la respuesta, los grupos con alteraciones o diagnósticos patológicos, presentan diferentes concentraciones de resolvinas y otras moléculas de resolución como las lipoxinas.

En nuestros resultados pudimos observar que los niños con diagnóstico de disautonomía, en cualquiera de sus títulos de autocontrol o de regulación autonómica, presentaban una mayor concentración de resolvinas que sus pares sin este trastorno. No solo en las valoraciones actuales, sino en aquellos que presentaban antecedentes de diagnósticos disautonómicos en la primera valoración hecha en el LSN. Esto podría indicar un huella de disfuncionalidad e hiperresolución ante esta patología, ya sea por alteraciones en las estructuras cerebrales o por disfuncionalidad crónica o consolidada, aun cuando ésta no se encuentre con el diagnóstico actual.

Dentro de la valoración neurológica se detectaron alteraciones en la organización de la simetría funcional y, dado que ésta puede tener un origen de alteración a nivel

estructural o por estimulación del medio, nos permite hipotetizar que sin importar el origen de dicha patología, es posible diferenciar desde las concentraciones moleculares a los niños que presentan dicha alteración de los que no la presentan.

En nuestros resultados las resolvinas se encuentra en menor concentración en los niños que no presentan asimetría en la primera valoración hecha por el LSN, y para la valoración final en la segunda toma continúa con la tendencia a pesar de que ya no se encuentran diferencias significativas. Por otro lado, la lipoxina se mueve de acuerdo con la temporalidad de la valoración, presentando una menor concentración en los niños que presentaban la patología en la primera valoración neurológica. Por el contrario, para la última valoración neurológica, los niños que presentan una menor concentración son aquellos que no presentaban asimetría. La diferencia entre la concentración de resolvinas versus lipoxinas, se puede explicar por la trayectoria de estas últimas, ya que en el tiempo suelen presentarse antes que las resolvinas debido a su origen que se deriva del ácido araquidónico (AA), a diferencia de las resolvinas que derivan tanto del ácido eicosapentaenoico (EPA) como del docosahexaenoico (DHA).¹⁸³ Por otro lado, nuestros resultados apuntan a que la lipoxina es una molécula que se presenta de manera aguda, para regular el sistema y después disminuye. La deficiencia de esta molécula podría significar un déficit de respuesta resolutive o un agotamiento de esta ante el primer estímulo agudo que genera el daño o la disfunción. En cambio, la resolvina parece actuar durante todo el tiempo que se presente el estímulo estresante, asentando su presencia como una huella de memoria molecular ante la disfunción.

Ya antes se ha sugerido que la parainflamación puede servir como biomarcador para detectar pacientes que pueden ser intervenidos tempranamente.¹⁸⁴⁾ Nosotros sugerimos aquí que los marcadores moleculares de resolución pueden además dar información sobre una adecuada regulación homeostática en todo el sistema y del mismo modo pueden monitorizar los avances de dicha organización o detectar de forma muy temprana los impactos del estrés sistémico por disfuncionalidad o daño.

7.Conclusiones

Hipótesis 1

- Ø Los preescolares con antecedentes de asfixia perinatal y diagnóstico de trastornos de la regulación tendrán alteraciones de la atención detectables con estudios neurofisiológicos.

Conclusiones de Hipótesis 1:

El retraso en la organización del neurodesarrollo deja una huella de memoria que puede desencadenar trastornos regulatorios.

La edad del niño con antecedentes de asfixia perinatal determina qué tipo de trastorno regulatorio puede padecer. Así para los niños menores de un año de edad el tipo motor es el retraso más común, seguido del de la autorregulación; para los 12 a 15 meses el más común es el de autorregulación, seguido del sensorial y motor; para los 21 meses y más se presentan trastornos de autorregulación y atención.

Esta organización de los síntomas por edades dentro del trastorno de la regulación es congruente con la integración y maduración motora y con la mielinización por edades.

Un diagnóstico de disautonomía en los primeros tres meses de edad está fuertemente asociado con la presencia y número de trastornos regulatorios en la edad preescolar.

Pero una crianza desorganizadora podría también explicar los pocos casos de trastornos regulatorios en ausencia de un antecedente de disautonomía.

Por otro lado, con los resultados de los potenciales evocados auditivos y visuales que pueden medir una parte de la neurofisiología necesaria para la integración de la atención y otras funciones cognitivas, concluimos que, alteraciones tempranas perceptibles con respuestas retardadas a los estímulos, pueden predecir alteraciones en edades preescolares. Las alteraciones asociadas con potenciales evocados visuales guardan relación con respuestas en áreas cognitivas en las pruebas de desarrollo, en cambio las alteraciones en potenciales evocados auditivos, se relacionaron con retrasos en la adquisición del habla, detectables en pruebas de desarrollo.

Hipótesis 2

- Los marcadores característicos de las distintas fases del proceso inflamatorio se modificarán en función de la gravedad de los trastornos de la regulación que presenten los escolares con antecedentes de asfixia perinatal.

Conclusiones de hipótesis 2:

Las alteraciones neonatales que modifican a largo plazo el sistema nervioso, sin importar el origen, afectan la homeostasis inmunológica y mantienen al organismo en una respuesta parainflamatoria.

En todos los casos, las concentraciones moleculares son distintas entre los grupos con alteraciones y los grupos sin alteraciones, cualquiera que sea dicha alteración.

Los signos neurológicos que persisten en niños en edad preescolar con antecedentes de riesgos perinatales sí se asociaron con patrones modificados de moléculas séricas del proceso inflamatorio.

La disfunción persistente del sistema nervioso parece mantener activo el proceso inflamatorio, incluso en ausencia de una infección o daño agudos, y a pesar de las intervenciones de desarrollo neurológico clínicamente exitosas.

Los marcadores característicos de las distintas fases del proceso inflamatorio se modifican no solo en función de la gravedad, sino también del tipo de afectación neurológica que presentan los escolares.

Encontramos dos extremos asociados a los trastornos, en uno, menores concentraciones de moléculas proinflamatorias y mayores de moléculas de resolución, y en el otro lo opuesto. Se podría hipotetizar que estas diferencias podrían estar relacionadas con dos consideraciones: la percepción consciente del trastorno, con el consecuente estrés emocional agudizado; y por otro lado, la cronicidad de un trastorno subclínico que lleva a una estabilidad en la respuesta asociada a nuevos puntos de referencia.

Los niños con mayor riesgo de sufrir trastornos de la regulación, tienen valores más bajos de citocinas proinflamatorias y más altos de moléculas de resolución que sus pares con riesgos menores.

Los niños con alteraciones neurológicas, como asimetrías y disautonomía, tienen también valores más bajos de citocinas proinflamatorias que sus pares sin dichas alteraciones.

En el caso de trastornos autonómicos, parece haber un proceso de hiperresolución sostenida probablemente provocado por la cronicidad del fenómeno.

En niños con resultados anormales en los potenciales auditivos, se encontraron menores concentraciones de moléculas proinflamatorias, en especial en el oído derecho, que en los que tenían resultados normales.

En el otro extremo, los niños con un desarrollo cognitivo menor, tienen valores más altos de citocinas proinflamatorias y más bajos de moléculas de resolución que sus pares con mejor desarrollo cognitivo.

Con relación a los patrones neurofisiológicos necesarios para la integración de la atención y el neurodesarrollo, los niños con potenciales evocados visuales y auditivos anormales o prolongados tuvieron mayores concentraciones de mediadores lipídicos proinflamatorios y menores de moléculas de resolución que aquellos con resultados normales.

En referencia a los niños con alteraciones/prolongaciones o sin alteraciones en los potenciales visuales, las concentraciones de moléculas proinflamatorias y de resolvinas son diferentes dependiendo de la topografía del estudio.

De igual forma los potenciales auditivos y visuales parecen ser útiles para diferenciar niños con disautonomía y trastorno regulatorio de aquellos que no la padecen. Muy probablemente por la organización global del sistema nervioso central que se basa en la maduración y mielinización.

E incluso se encontró relación entre alteraciones visuales y alteraciones cognitivas en el área de neurodesarrollo, lo que describe una perpetuación de la desorganización posterior a la disfunción, o en su defecto una disfunción de baja intensidad que mantiene al sistema en parámetros al límite de la funcionalidad.

8. Perspectivas

Además de las aportaciones al conocimiento del vínculo entre los sistemas nervioso e inmune, y en los efectos sobre este último de las alteraciones en el primero, nuestros resultados podrían tener aplicaciones en la práctica clínica. Fundamentalmente para determinar las áreas de intervención y definir si pueden mejorar no sólo la respuesta de la organización social y motora del niño, sino también sus parámetros de homeostasis medida por procesos inmunológicos e incluso por respuestas autorreguladoras del sistema nervioso autónomo.

Uno de los principales hallazgos del presente estudio, es que las alteraciones en el neurodesarrollo secundarias a complicaciones biológicas o de crianza temprana, pueden reflejarse en alteraciones en el proceso inflamatorio en comparación de sus pares sin dichos antecedentes. Ello nos lleva a postular que los niños con alteraciones en el neurodesarrollo, presentan datos de inflamación crónica de baja intensidad, o parainflamación, que mantiene al niño en un estado de alerta inmunológica, que tiene como consecuencia la generación de un estado de sobreesfuerzo para lograr la conservación de la homeostasis o, en su defecto, las modificaciones en los parámetros de respuesta ante estímulos inesperados del medio interno o externo.

El reto ahora sería replicar experimentalmente (modelos en muridos con variables controladas) las condiciones que provocan alteraciones en el neurodesarrollo para poder determinar con más precisión los factores concretos que las originan, y los efectos concretos sobre los parámetros de inflamatorios. Ello nos permitiría por un lado afinar el modelo del proceso inflamatorio que proponemos en esta tesis y, por

otro, determinar puntos de referencia para tratamientos de intervención temprana para cada sujeto y observar si dichas intervenciones se reflejan en modificaciones a nivel molecular.

Asimismo, nuestros resultados permiten plantear las bases para continuar investigando en la línea de terapia física, dándole fundamentos científicos a intervenciones físicas que, al organizar un órgano o sistema, tenga efectos en la organización de otros órganos o sistemas.

Las alteraciones en los potenciales evocados auditivos y visuales en los primeros meses de vida que se reflejan en modificaciones inmunológicas que se detectan incluso años después, permiten abrir grandes preguntas sobre las relaciones entre estos trastornos y otras alteraciones en el neurodesarrollo. Una pregunta a responder es el de la naturaleza del vínculo entre los potenciales evocados y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, encontrado en este estudio.

Dado que el conjunto de nuestro resultados nos permitió proponer un modelo teórico de las variaciones del proceso inflamatorio involucrado, sería importante continuar la investigación para confirmar y afinar el concepto vertido en la tesis de la respuesta de hiperresolución (que, en condiciones de cronicidad, mantendría los niveles de las moléculas proinflamatorias en límites normales o por debajo de ellos). Este modelo explicaría que un sistema orgánico puede responder de manera exagerada ante un estímulo crónico hasta el agotamiento de dicha respuesta, con un probable desenlace de daño y secuelas. De comprobarse nuestro modelo teórico, permitiría estudiar a detalle las posibles fases del proceso inflamatorio en la que se encuentra

un individuo, con el objetivo de afinar el diagnóstico y de personalizar tanto el manejo como el pronóstico del sujeto.

8.1. Publicaciones en preparación.

Además del artículo publicado, se esperan para el siguiente año por lo menos dos publicaciones más, correspondientes a la segunda y tercera sección de resultados.

La segunda sección describe las moléculas proinflamatorias ante diferentes alteraciones y patologías en niños prescolares, y permite ver las diferencias entre modificaciones perceptibles en estados de estrés agudo y modificaciones en estados de disfunción crónicos. Con dichos resultados proponemos la hipótesis de la presencia de una fase de hiperresolución, y desarrollamos un modelo con el que pretendemos explicar la dinámica de los procesos inflamatorios ante los estados de disfunción, aun en ausencia de un proceso clásico, agudo o crónico de inflamación.

El probable título del artículo sería “Respuesta de las moléculas de la inflamación ante el estrés sistémico originado por alteraciones del neurodesarrollo: una hipótesis sobre la hiperresolución asociada a estímulos crónicos”. Será puesto a consideración en alguna de las siguientes revistas: The Lancet, Frontiers in Immunology, Scientific Reports.

Aportaríamos un tercer artículo, basado en la tercera sección de resultados, donde hablamos sobre las moléculas de resolución y cómo se manifiestan en diferentes trastornos o alteraciones en el neurodesarrollo en niños prescolares. Sugerimos que dichas moléculas de resolución tiene una mayor concentración en estados crónicos de disfuncionalidad y después, ya sea por tiempo prolongado o por mayor gravedad

de la disfunción en el organismo, tienden al agotamiento, que precede a las enfermedades y alteraciones crónico-degenerativas. Esta hipótesis la basamos en el hecho de que las mayores concentraciones de resolvinas estudiadas, se encuentran en los niños con alteraciones moderadas, en cambio aquellos que presentan alteraciones más severas tienden a tener concentraciones de resolvinas por debajo aun de aquellos que no presentan alteraciones o que en su defecto tienen un manifestación baja de la alteración.

El probable nombre del artículo sería “La respuesta de moléculas de la resolución inflamatoria varía dependiendo de la gravedad de alteraciones en el neurodesarrollo” y sugeriríamos para su consideración las siguientes revistas: Journal of Clinical Investigation, Pediatrics, Frontiers in Immunology.

Referencias

1. Fernández S, Gutiérrez G, Viguri R. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes estadísticas vitales. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2012; 69 (2): 144-148 Recuperado en 01 de octubre de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000200011&lng=es&tlng=es.
2. INEGI. Estadísticas Vitales. Página Electrónica Defunciones generales 2017
3. Hijano F. Derivación a Atención Temprana Equipos de Atención temprana (EAT), Equipos de Orientación Educativa y Psicopedagógica (EOEP). Del Área Territorial Madrid Oeste 2006; 1-7
4. Delfino A, Weinberger M, Deluchi G, Campo S, Filgueira L. Seguimiento del recién nacido con asfisia perinatal. *Archivo pediátrico de Uruguay.* Montevideo junio 2010; 81. (2): 1688- 1249
5. Feldman R. The development of regulatory functions from birth to 5 years: insights from premature infants. *Child Dev.* 2009 Mar-Apr;80(2):544-61. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01278.x. PMID: 19467010.
6. DiPietro JA, Porges SW. Vagal responsiveness to gavage feeding as an index of preterm status. *Pediatr Res.* 1991 Mar;29(3):231-6. doi: 10.1203/00006450-199103000-00003. PMID: 2034470.
7. Ramírez Y, Novoa M. Estudio neuropsicológico en niños de 6 años con antecedente de hipoxia perinatal. *Arch Neurocién Mex.* 2008 Nov; 13, (3): 162-169
8. Dunn W. *Sensory y Profile School Compation.* PsychCorp. Última edición 2006
9. Porges SW. The polyvagal perspective. *Biol Psychol.* 2007 Feb;74(2):116-43. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.06.009. Epub 2006 Oct 16. PMID: 17049418; PMCID: PMC1868418.
10. McLaughlin KA, Weissman D, Bitrán D. Childhood Adversity and Neural Development: A Systematic Review. *Annu Rev Dev Psychol.* 2019 Dec;1:277-312. doi: 10.1146/annurev-devpsych-121318-084950. Epub 2019 Dec 12. PMID: 32455344; PMCID: PMC7243625.
11. Dale LP, O'Hara EA, Schein R, Inserra L, Keen J, Flores M, Porges SW. Measures of infant behavioral and physiological state regulation predict 54-month behavior problems. *Infant Ment Health J.* 2011 Jul;32(4):473-486. doi: 10.1002/imhj.20306. Epub 2011 Jun 20. PMID: 28520168.

12. Portellano JA. Dificultad del aprendizaje en adultos. Dislexia y dificultades de aprendizaje. Madrid . CEPE. 1994
13. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull.* 2011 Nov;137(6):959-97. doi: 10.1037/a0024768. PMID: 21787044; PMCID: PMC3202072.
14. Clasificación diagnóstica: 0-3 clasificación diagnóstica de la salud mental y los desórdenes en el desarrollo de la infancia y la niñez temprana (Traducido). Paidós Iberica 2014. ISBN: 9789501260731
15. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, et al. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 Oct;293(4):2254-61. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00490.2007>
16. Loman MM, Gunnar MR; Early Experience, Stress, and Neurobehavioral Development Center. Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 May;34(6):867-76. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.007. Epub 2009 May 27. PMID: 19481109; PMCID: PMC2848877.
17. Hannoodee S, Nasuruddin DN. Acute Inflammatory Response. 2020 Nov 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32310543.
18. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun.* 2007 Jan;21(1):9-19. doi: 10.1016/j.bbi.2006.08.009. Epub 2006 Oct 27. PMID: 17070667; PMCID: PMC1820632.
19. Relja, B., Land, W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020 Oct. 46;(4): 751–775. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01235-w>
20. Noble KG, Houston SM, Brito NH, Bartsch H, Kan E, Kuperman JM, Akshoomoff N, Amaral DG, Bloss CS, Libiger O, Schork NJ, Murray SS, Casey BJ, Chang L, Ernst TM, Frazier JA, Gruen JR, Kennedy DN, Van Zijl P, Mostofsky S, Kaufmann WE, Kenet T, Dale AM, Jernigan TL, Sowell ER. Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nat Neurosci.* 2015 May;18(5):773-8. doi: 10.1038/nn.3983. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25821911; PMCID: PMC4414816.

21. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):410-22. doi: 10.1038/nrn2648. PMID: 19455173; PMCID: PMC2907136.
22. Bojallil R, Amezcua L, Massó F. Inflamación. En: Pavón L, Jiménez M, Garcés M, editores. *Inmunología Molecular, Celular y Traslacional*. Wolters Kluwer; 2016. P. 106-131.
23. Cansino RA. Asfixia perinatal. *Rev Méd MD* 2009 Dic;4(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md094b.pdf>
24. Gobierno Federal Mexicano. Guías de Referencia Rápida Diagnóstico y tratamiento de la Asfixia Perinatal. Guías de práctica clínica 2017
25. Moncayo EA. Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. *Rev Mex Neurociencias* 2003 Sep.; 4 (3): 143-9.
26. Cullen J, Salgado E. Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2009 Mr;76(4):174-180.
27. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1986 Oct;28(5):671-82. doi: 10.1111/j.1469-8749.1986.tb03914.x. PMID: 3536643.
28. Blair C, Diamond A. Biological processes in prevention and intervention: the promotion of self-regulation as a means of preventing school failure. *Dev Psychopathol*. 2008 Summer;20(3):899-911. doi: 10.1017/S0954579408000436. PMID: 18606037; PMCID: PMC2593474.
29. Papoušek M. Resilience, strengths, and regulatory capacities: Hidden resources in developmental disorders of infant mental health. *Infant Ment Health J*. 2011 Jan;32(1):29-46. doi: 10.1002/imhj.20282. PMID: 28543562.
30. Pakulak E, Stevens C, Neville H. Neuro-, Cardio-, and Immunoplasticity: Effects of Early Adversity. *Annu Rev Psychol*. 2018 Jan 4;69:131-156. doi: 10.1146/annurev-psych-010416-044115. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28846500.

31. Geva R, Feldman R. A neurobiological model for the effects of early brainstem functioning on the development of behavior and emotion regulation in infants: implications for prenatal and perinatal risk. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Oct;49(10):1031-41. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01918.x. Epub 2008 Sep 2. PMID: 18771507.
32. Odgers CL, Jaffee SR. Routine versus catastrophic influences on the developing child. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:29-48. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114447. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23297656; PMCID: PMC4212823.
33. Geva R, Sopher K, Kurtzman L, Galili G, Feldman R, Kuint J. Neonatal brainstem dysfunction risks infant social engagement. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013 Feb;8(2):158-64. doi: 10.1093/scan/nsr082. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22146141; PMCID: PMC3575719.
34. Mora J. El modelo de las tres unidades funcionales de Luria (1973) sus raíces históricas e influjos posteriores. *Revista de historia de Psicología*. 1998 ; Jun 19 (2): 413-420.
35. Alvarado G. Estrategias para identificar factores de riesgo perinatales y detectar al recién nacido y al lactante de alto riesgo biológico. En: Rivera R, Sánchez C,. *Vigilancia del desarrollo integral del Niño*. Editores ETM- Instituto Nacional de Pediatría; 2009. P. 30-48.
36. DiPietro JA, Bornstein MH, Hahn CS, Costigan K, Achy-Brou A. Fetal heart rate and variability: stability and prediction to developmental outcomes in early childhood. *Child Dev*. 2007 Nov-Dec;78(6):1788-98. doi: 10.1111/j.1467-8624.2007.01099.x. PMID: 17988321; PMCID: PMC2267766.
37. A. Jean Ayres. *La integración sensorial y el niño*. TRILLAS, 2006. P. 40-65.
38. Cardinalli. *Neurociencia aplicada, Sus fundamentos. Sistema nervioso autónomo*. Panamericana. 2007. P. 309-342
39. DeGangi G. *Pediatric Disorders of Regulation in Affect and Behavior Mental Health professional*. 2000. P.5-37
40. Jorquera-Cabrera S, Romero-Ayuso D, Rodriguez-Gil G, Triviño-Juárez JM. Assessment of Sensory Processing Characteristics in Children between 3 and 11 Years Old: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2017 Mar 30;(5):57. doi: 10.3389/fped.2017.00057. Erratum in: *Front Pediatr*. 2017 Dec 12;5:266. PMID: 28424762; PMCID: PMC5371598.

41. Del Moral OG ,Pastor MA., Sanz P. Del marco teórico de integración sensorial al modelo clínico de intervención. TOG Coruña. 2013 May; 10 (17). P.25.35
42. McEwen, Craig and McEwen, Bruce S., Social Structure. Adversity, Toxic Stress, and Intergenerational Poverty: An Early Childhood Model . Annual Review of Sociology.2017 Abr 43; 445-472, <https://ssrn.com/abstract=3018063> or <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-soc-060116-053252>
43. Evans GW, Kim P. Childhood poverty and young adults' allostatic load: the mediating role of childhood cumulative risk exposure. Psychol Sci. 2012 Sep 1;23(9):979-83. doi: 10.1177/0956797612441218. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22825357.
44. Zangeneh, F.Z. Stress and the Adolescent Brain: Plasticity of Reproductive. Behaviors in Female. Journal of Family & Reproductive Health. 2009; 3(1). P. 1-7.
45. Clasificación Diagnóstica de la salud mental y trastornos del comportamiento en bebés y en la primera infancia: 0 a 3 (CD 0-3). Trastornos de la regulación. PAIDOS IBERICA1999
46. Neff RA, Wang J, Baxi S, Evans C, Mendelowitz D. Respiratory sinus arrhythmia: endogenous activation of nicotinic receptors mediates respiratory modulation of brainstem cardioinhibitory parasympathetic neurons. Circ Res. 2003 Sep 19;93(6):565-72. doi: 10.1161/01.RES.0000090361.45027.5B. Epub 2003 Aug 7. PMID: 12907666.
47. Piaget, J. Psicología y Epistemología. EMECE, Bs. As., 1970
48. Matt Ridley. Genoma, La autobiografía de una especie en 23 capítulos, capítulo 11 personalidad. Taurus. 2006. P. 75-97
49. Baizabal-Aguirre VM, Rosales C, López-Macías C, Gómez MI. Control and Resolution Mechanisms of the Inflammatory Response 2016. Mediators Inflamm. 2016;2016:3591797. doi: 10.1155/2016/3591797. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28119541; PMCID: PMC5227160.
50. Cobas M., Martínez A. Autores cubanos. Pediatría. Tomo 1 capítulo 24, Homeorresis. Ciencias Médicas. 2006. P. 220-260
51. Corcoran SE, O'Neill LA. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation. J Clin Invest. 2016 Oct 3;126(10):3699-3707. doi: 10.1172/JCI84431. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27571407; PMCID: PMC5096812.

52. Neale PA, Achard MES, Escher BI, Leusch FDL. Exploring the oxidative stress response mechanism triggered by environmental water samples. *Environ Sci Process Impacts*. 2017 Sep 20;19(9):1126-1133. doi: 10.1039/c6em00541a. PMID: 28009908.
53. Casares D, Escribá PV, Rosselló CA. Membrane Lipid Composition: Effect on Membrane and Organelle Structure, Function and Compartmentalization and Therapeutic Avenues. *Int J Mol Sci*. 2019 May 1;20(9):2167. doi: 10.3390/ijms20092167. PMID: 31052427; PMCID: PMC6540057.
54. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):428-35. doi: 10.1038/nature07201. PMID: 18650913.
55. Lee YM, Kim HA, Park HS, Lee SK, Nahm DH. Exposure to toluene diisocyanate (TDI) induces IL-8 production from bronchial epithelial cells: effect of pro-inflammatory cytokines. *J Korean Med Sci*. 2003 Dec;18(6):809-12. doi: 10.3346/jkms.2003.18.6.809. PMID: 14676436; PMCID: PMC3055126.
56. Sansbury BE, Spite M. Resolution of Acute Inflammation and the Role of Resolvins in Immunity, Thrombosis, and Vascular Biology. *Circ Res*. 2016 Jun 24;119(1):113-30. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307308. PMID: 27340271; PMCID: PMC5260827
57. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Compr Physiol*. 2018 Dec 13;9(1):1-58. doi: 10.1002/cphy.c170040. PMID: 30549014; PMCID: PMC6557583.
58. Suárez Raibel, Buelvas Neudo. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest. clín [Internet]*. 2015 Mar; 56(1): 074-099. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000100009&lng=en.
59. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1618. doi: 10.3390/nu10111618. PMID: 30400131; PMCID: PMC6266803.
60. Levy BD. Resolvins and protectins: natural pharmacophores for resolution biology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010 Apr-Jun;82(4-6):327-32. doi: 10.1016/j.plefa.2010.02.003. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20227865; PMCID: PMC2896290.

61. Tracey KJ. Cell biology. Ancient neurons regulate immunity. *Science*. 2011 May 6;332(6030):673-4. doi: 10.1126/science.1206353. PMID: 21551052; PMCID: PMC4536550.
62. Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:313-35. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075015. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22224768; PMCID: PMC4533843.
63. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029. PMID: 20303877.
64. Dora Luz de la Cruz-Aguilera, Juan Calleja, Edgar Rangel, Gabriel Morales-Espinoza, Lucinda Aguirre-Cruz Vagotomía y respuesta inmune *Arch Neurocienc Mex* ; 2011 Oct 23; 16, (4) P. 209-215
65. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000 May 25;405(6785):458-62. doi: 10.1038/35013070. PMID: 10839541.
66. Howland RH. Vagus Nerve Stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2014 Jun;1(2):64-73. doi: 10.1007/s40473-014-0010-5. PMID: 24834378; PMCID: PMC4017164.
67. Hernandez M, Becerril L, Alvarez L y Pavon-Romero L. Vías de neuroinmunomodulación: Segunda parte. *Salud Ment* [online]. 2008 Ene; 31.(1) P.29-36. ISSN 0185-3325.
68. Porges Stephen W. La teoría polivagal . fundamentos Neurofisiológicos de las emociones, el apego, la comunicación y la autorregulación. Edición Pleyades, S.A.2016
69. Hernández ME, Becerril L, Alvarez L, Pavón-Romero. Vías de neuroinmunomodulación. Primera parte *Salud Mental* 2007 Nov; 30 (6) 13-19
70. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med*. 2003 May-Aug;9(5-8):125-34. PMID: 14571320; PMCID: PMC1430829.

71. Magalhães RC, Moreira JM, Vieira ÉLM, Rocha NP, Miranda DM, Simões E Silva AC. Urinary Levels of IL-1 β and GDNF in Preterm Neonates as Potential Biomarkers of Motor Development: A Prospective Study. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8201423. doi: 10.1155/2017/8201423. Epub 2017 May 2. PMID: 28553016; PMCID: PMC5434239.
72. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):156-166. doi: 10.1038/nn.4477. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28092663.
73. Dale LP, O'Hara EA, Keen J, Porges SW. Infant regulatory disorders: temperamental, physiological, and behavioral features. *J Dev Behav Pediatr.* 2011 Apr;32(3):216-24. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181e32c4f. PMID: 21057324; PMCID: PMC3069147.
74. Hernández ME, Mendieta D, Martínez-Fong D, Loría F, Moreno J, Estrada I, Bojalil R, Pavón L. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Dec;18(12):917-24. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.08.001. Epub 2008 Sep 20. PMID: 18805677
75. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol.* 2006 Jul;80(1):1-15. doi: 10.1189/jlb.1205707. Epub 2006 May 12. PMID: 16698940.
76. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012 Sep;16(5):464-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.12.010. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22226851.
77. Porges SW. Vagal tone: a physiologic marker of stress vulnerability. *Pediatrics.* 1992 Sep;90(3 Pt 2):498-504. PMID: 1513615.
78. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 2011 Mar 19;377(9770):1011-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62226-X.
79. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004 Sep 4;134(35-36):514-22. PMID: 15517504.
80. Gil Rodas, Carles Pedret Carballido, Juan Ramos, Luis Capdevila. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I) *Rev. Archivos de Medicina del Deporte* 2008 Feb. 25 (123): 41-47.

81. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996 Mar;17(3):354-81. PMID: 8737210.
82. Cabrera Rojo Iliana, Cabrera Santos Anastasio, Gallardo Montes de Oca Gerardo. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el joven normal. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]*. 1997 Dic; 16(2): 98-103. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001997000200004&lng=es.
83. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Rev. Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):381-5. Disponible: 10.1016/j.amjcard.2003.09.065
84. Díaz M, Coro F, Plain A, Machado A, Rodríguez E. Efecto de la edad sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca en individuos sanos. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]*. 2008 Mar; 27(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000100004&lng=es.
85. Migliaro ER¹, Contreras P, Bech S, Etxagibel A, Castro M, Ricca R, Vicente K. Relative influence of age, resting heart rate and sedentary life style in short-term analysis of heart rate variability. *Rev. Braz J Med Biol Res*. 2001 Apr;34(4):493-500. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2001000400009&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2001000400009>
86. Freitas I, Magalhães G, Miranda A, Mira P, Lanna C, Lima J, Laterza Mateus C. Cardiac autonomic dysfunction in obese normotensive children and adolescents. *Rev. paul. pediatri. [Internet]*. 2014 June; 32(2): 244-249. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822014000200244&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-0582201432210213>
87. Gardim Balsamo Camila, Oliveira Bruno Affonso P. de, Bernardo Aline Fernanda B., Gomes Rayana Loch, Pacagnelli Francis Lopes, Lorençoni Roselene Modolo R. et al . Heart rate variability in children with type 1 diabetes mellitus. *Rev. paul. pediatri. [Internet]*. 2014 June; 32(2): 279-285. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822014000200279&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-0582201432215513>.
88. Sharma, R. K., Balhara, Y. P. S., Sagar, R., Deepak, K. K., & Mehta, M. Heart rate variability study of childhood anxiety disorders. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 2011 Mar ; 2(2): 115–122. Available from: <http://doi.org/10.4103/0975-3583.83040>

89. Harder R, Malow BA, Goodpaster RL, Iqbal F, Halbower A, Goldman SE, Fawkes DB, Wang L, Shi Y, Baudenbacher F, Diedrich A. Heart rate variability during sleep in children with autism spectrum disorder. *Clin Auton Res*. 2016 Dec;26(6):423-432. doi: 10.1007/s10286-016-0375-5. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491489; PMCID: PMC5106315.
90. Virend K. Somers, Mark E. Dyken, Allyn L. Mark, and Francois M. Abboud Sympathetic-Nerve Activity during Sleep in Normal Subjects. *The new England journal of medicine* 1993 Feb ; (30): 328:303 DOI: 10.1056/NEJM199302043280502
91. León H, Botero D, Sánchez A, Ramírez J, Acero E. Cognición, respuesta electroencefalográfica y su relación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Rev.fac.med.* [Internet]. 2017 Mar; 65(1): 67-72. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112017000100067&lng=en. <http://dx.doi.org/10.14556.revfacmed.v65n1.57140>.
92. Selig F, Tonolli E, Silva E, Campos M, Godoy M. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en neonatos prematuros e de termo. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2011 June ;96(6):443-449. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000059>
93. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. *Principles of neural science* (4th ed.). New York: McGraw-Hill.2000
94. Kim J, Sung IY, Ko EJ, Jung M. Visual Evoked Potential in Children With Developmental Disorders: Correlation With Neurodevelopmental Outcomes. *Ann Rehabil Med*. 2018 Apr;42(2):305-312. doi: 10.5535/arm.2018.42.2.305. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29765884; PMCID: PMC5940607.
95. Taylor MJ, McCulloch DL. Visual evoked potentials in infants and children. *J Clin Neurophysiol*. 1992 Jul;9(3):357-72. doi: 10.1097/00004691-199207010-00004. PMID: 1517404.
96. Willard FH, Martin GF. The auditory brainstem nuclei and some of their projections to the inferior colliculus in the North American opossum. *Neuroscience*. 1983 Dec;10(4):1203-32. doi: 10.1016/0306-4522(83)90109-4. PMID: 6664491.
97. Hernández-Zamora E, Poblano A. La vía auditiva: niveles de integración de la información y principales neurotransmisores [The auditory pathway: levels of integration of information and principal neurotransmitters]. *Gac Med Mex*. 2014 Sep-Oct;150(5):450-60. Spanish. PMID: 25275847.
98. Barón R, Peñaloza Y, Flores T, et al. Potenciales auditivos de latencia larga: Potencial de disparidad y P300 en dos grupos de adultos mayores. *Rev Mex Neuroci*. 2011 Nov;12(5):242-249.

99. R, Gardner JM, Kamel BZ. Carga y orden en la asignación de nombres de autorización rápida: un estudio prospectivo a gran escala de niños pequeños con lesión cerebral. *Revista de Educación Cognitiva y Psicología*. 2010; 9 : 166–82.
100. Souza GG, Mendonça-de-Souza AC, Barros EM, Coutinho EF, Oliveira L, Mendlowicz MV, Figueira I, Volchan E. Resilience and vagal tone predict cardiac recovery from acute social stress. *Stress*. 2007 Nov;10(4):368-74. doi: 10.1080/10253890701419886. PMID: 17853065.
101. Porges SW. La teoría polivagal: contribuciones filogenéticas al comportamiento social. *Fisiología y comportamiento*. 2003; 79 : 503-13
102. Merkel B. *Conciencia sin corteza cerebral: un desafío para la neurociencia y la medicina*. *Ciencias del comportamiento y del cerebro*. 2007; 30 : 63–81.
103. Vericat A, Orden AB. Riesgo neurológico en el niño de mediano riesgo neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2017 Abr;38(4):255-266. DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM38No4pp255-2661434>
104. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol*. 2000 Feb;5(1):3-16. doi: 10.1053/siny.1999.0112. PMID: 10802746.
105. Díaz R, Barba F. Estrés prenatal y sus efectos sobre el neurodesarrollo. *Rev Méd Clín Las Condes* 2016 Jul;27(4):441–6. 10.1016/j.rmcl.2016.07.005 - DOI <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.07.005>
106. Romero G, Méndez I, Tello A, Torner CA. Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal. *Arch Neurocienc*. 2004 Jul. 9(3):143–50.
107. Fernandez S, Gutierrez G, Viguri R. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Bol Med Hosp Infant* 2012 Abr. 69(2):144–8.
108. Gómez-López Simón, Jaimes Víctor Hugo, Palencia Gutiérrez Cervia Margarita, Hernández Martha, Guerrero Alba. Parálisis cerebral infantil. *Arch Venez Puer Ped* [Internet]. 2013 Mar ; 76(1): 30-39. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492013000100008&lng=es.
109. . Evans SH, Cameron MW, Burton JM. Hypertonia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017 Jul;47(7):161-166. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.06.005. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28716516.

110. Sparks SE. Neonatal hypotonia. *Clin Perinatol.* 2015 Jun;42(2):363-71, ix. doi: 10.1016/j.clp.2015.02.008. PMID: 26042909.
111. López-Antúnez M. *Anatomía funcional del sistema nervioso*. Editorial. Limusa: México; 2000 p. 437–65.
112. Nuysink J, van Haastert IC, Takken T, Helders PJ. Symptomatic asymmetry in the first six months of life: differential diagnosis. *Eur J Pediatr.* 2008 Jun;167(6):613-9. doi: 10.1007/s00431-008-0686-1. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18317801; PMCID: PMC2292481.
113. . Okubo M, Yamanaka H, Kobayashi K, Noguchi K. Leukotriene synthases and the receptors induced by peripheral nerve injury in the spinal cord contribute to the generation of neuropathic pain. *Glia.* 2010 Apr;58(5):599-610. doi: 10.1002/glia.20948. PMID: 19908283.
114. . Wedmore CV, Williams TJ. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. *Nature.* 1981 Feb 19;289(5799):646-50. doi: 10.1038/289646a0. PMID: 7464931.
115. Cervantes-Villagrana RD, Cervantes-Villagrana AR, Presno-Bernal JM. Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación [Signaling mechanisms involved in resolution of inflammation]. *Gac Med Mex.* 2014 Sep-Oct;150(5):440-9. Spanish. PMID: 25275846.
116. Medina Alva Mdel P, Kahn IC, Muñoz Huerta P, Leyva Sánchez J, Moreno Calixto J, Vega Sánchez SM. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años [Child neurodevelopment: normal characteristics and warning signs in children under five years]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015 Jul-Sep;32(3):565-73. Spanish. PMID: 26580941.
117. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol.* 2004 Jun;5(6):575-81. doi: 10.1038/ni1078. PMID: 15164017.
118. National Scientific Council on the Developing Child *Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper 3. Updated Edition.* , USA: Harvard University.2014.
119. Cutfield WS, Hofman PL, Mitchell M, Morison IM. Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease? *Pediatr Res.* 2007 May;61(5 Pt 2):68R-75R. doi: 10.1203/pdr.0b013e318045764c. PMID: 17413843.
120. Dietrich KN, Eskenazi B, Schantz S, Yolton K, Rauh VA, Johnson CB, Alkon A, Canfield RL, Pessah IN, Berman RF. Principles and practices of neurodevelopmental assessment in children: lessons learned from the Centers for Children's Environmental Health and Disease

- Prevention Research. *Environ Health Perspect.* 2005 Oct;113(10):1437-46. doi: 10.1289/ehp.7672. PMID: 16203260; PMCID: PMC1281293.
121. Ahmad SF, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, Alzahrani MZ, Alshammari MA, Alanazi WA, Alasmari AF, Attia SM. Resveratrol attenuates pro-inflammatory cytokines and activation of JAK1-STAT3 in BTBR T⁺ Itpr3^{tf}/J autistic mice. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jun 15;829:70-78. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.04.008. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29654783.
122. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, Al-Nakib L, Rutherford MA, Battin M, Roberts I, Edwards AD. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet.* 2001 Nov 17;358(9294):1699-700. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06723-x. PMID: 11728550.
123. Harvey L, Boksa P. Prenatal and postnatal animal models of immune activation: relevance to a range of neurodevelopmental disorders. *Dev Neurobiol.* 2012 Oct;72(10):1335-48. doi: 10.1002/dneu.22043. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22730147.
124. Weyandt L, Clarkin C, Holding E. Neuroplasticity in children and adolescents in response to treatment intervention: A systematic review of the literature. *Clinical & Translational Neuroscience* 2020 Dec.21(3): 1-21 <https://doi.org/10.1177/2514183X20974231>
125. Sauder C, de la Torre JC. Cytokine expression in the rat central nervous system following perinatal Borna disease virus infection. *J Neuroimmunol.* 1999 Apr 1;96(1):29-45. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00272-0. PMID: 10227422.
126. Morimoto K, Kazunori N. Role of the Immune System in the Development of the Central Nervous System. *Front.Neurosci.*, 2019 Sep. 13 (9):916 <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00916>
127. Gartstein MA, Putnam S, Kliewer R. Do Infant Temperament Characteristics Predict Core Academic Abilities in Preschool-Aged Children? *Learn Individ Differ.* 2016 Jan 1;45:299-306. doi: 10.1016/j.lindif.2015.12.022. PMID: 26949323; PMCID: PMC4772741.
128. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):459-66. doi: 10.1038/nrn2632. PMID: 19339973; PMCID: PMC2844123
129. Aureli T, Coppola G, Picconi L, Grazia A, Ponzetti S. Relationships between regulatory temperament dimensions and self-regulatory behaviors at 4 and 6 months of age. *Infant Behav Dev.* 2015 Feb;38:162-6. doi: 10.1016/j.infbeh.2014.12.013. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25667170.
130. Jiang Y, Peng T, Gaur U, Silva M, Little P, Chen Z, Qiu W, Zhang Y, Zheng W. Role of Corticotropin Releasing Factor in the Neuroimmune Mechanisms of Depression: Examination of Current Pharmaceutical and Herbal Therapies. *Front Cell Neurosci.* 2019 Jul 2;13:290. doi: 10.3389/fncel.2019.00290. PMID: 31312123; PMCID: PMC6614517.

131. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Feb;65(2):190-200. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.26. PMID: 18250257; PMCID: PMC2443704.
132. Galera C, Barbosa S, Collet O, Khalfallah O, Aouizerate B, Sutter-Dalley AL, Koehl M, Capuron L, Van der Waerden J, Melchior M, Côté S, Heude B, Glaichenhaus N, Davidovic L; EDEN Mother–Child Cohort Study Group. Cord Serum Cytokines at Birth and Children's Anxiety-Depression Trajectories From 3 to 8 Years: The EDEN Mother-Child Cohort. *Biol Psychiatry*. 2021 Mar 15;89(6):541-549. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.10.009. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33349450.
133. Clark SM, Notarangelo FM, Li X, Chen S, Schwarcz R, Tonelli LH. Maternal immune activation in rats blunts brain cytokine and kynurenine pathway responses to a second immune challenge in early adulthood. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 8;89:286-294. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.09.011. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30267854; PMCID: PMC6249106.
134. Rothbart MK, Bates JE. Temperament. In: Damon. W, Eisenberg N, editors. *Handbook of child psychology: Social, emotional, and personality development*. 6. New York: Wiley; 2006. pp. 105–176.
135. Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol*. 2019 Jul 19;10:1696. doi: 10.3389/fimmu.2019.01696. PMID: 31379879; PMCID: PMC6658985.
136. Miller GE, Cole SW. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biol Psychiatry*. 2012 Jul 1;72(1):34-40. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.034. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22494534; PMCID: PMC3493164.
137. Gold PW, Licinio J, Pavlatou MG. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR- γ systems. *Mol Psychiatry*. 2013 Feb;18(2):154-65. doi: 10.1038/mp.2012.167. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23183489.
138. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):456-9. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.039. Epub 2013 May 17. PMID: 23684514.
139. Jiang NM, Tofail F, Moonah SN, Scharf RJ, Taniuchi M, Ma JZ, Hamadani JD, Gurley ES, Houpt ER, Azziz-Baumgartner E, Haque R, Petri WA Jr. Febrile illness and pro-inflammatory cytokines are associated with lower neurodevelopmental scores in Bangladeshi infants living in poverty. *BMC Pediatr*. 2014 Feb 18;14:50. doi: 10.1186/1471-2431-14-50. PMID: 24548288; PMCID: PMC3936797.

140. H. Armstrong, Heather C. Agazzi, in Bayley-III Clinical Use and Interpretation, The Bayley-III Cognitive Scale Kathleen Elsevier Inc 2010 DOI<https://doi.org/10.1016/C2009-0-01670-5>
141. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):484-90. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.016. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18514163; PMCID: PMC2562462.
142. Xu, N., Li, X. y Zhong, Y. Inflammatory Cytokines: Potential Biomarkers of Immunologic Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Mediators of inflammation*.2015 Feb . ID 531518. <https://doi.org/10.1155/2015/531518>
143. Bisiacchi P, Cainelli E. Structural and functional brain asymmetries in the early phases of life: a scoping review. *Brain Struct Funct*. 2021 Mar 18. doi: 10.1007/s00429-021-02256-1. Epub ahead of print. PMID: 33738578.
144. Shaw P, Lalonde F, Lepage C, Rabin C, Eckstrand K, Sharp W, Greenstein D, Evans A, Giedd JN, Rapoport J. Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Aug;66(8):888-96. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.103. PMID: 19652128; PMCID: PMC2948210.
145. Marwood L, Wise T, Perkins AM, Cleare AJ. Meta-analyses of the neural mechanisms and predictors of response to psychotherapy in depression and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Dec;95:61-72. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.022. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30278195; PMCID: PMC6267850.
146. Flores G, Escobar A. Normal neuronal migration. *Salud Ment* .2011 Feb; 34(1): 61-66. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000100008&lng=es
147. Mangold S, Das J. Neuroanatomy, Reticular Formation. In: StatPearls. StatPearls; 2021 Jan;: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556102/>
148. Hemmi MH, Wolke D, Schneider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2011 Jul;96(7):622-9. doi: 10.1136/adc.2010.191312. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21508059.
149. Coomey R, Stowell R, Majewska A, Tropea D. The Role of Microglia in Neurodevelopmental Disorders and their Therapeutics. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(4):272-276. doi: 10.2174/1568026620666200221172619. PMID: 32091337; PMCID: PMC7323119.
150. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31207234; PMCID: PMC6889013.

151. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(3):263-78. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/jshein. PMID: 22034143; PMCID: PMC3182008.
152. Nusslock R, Miller GE. Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. *Biol Psychiatry.* 2016 Jul 1;80(1):23-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.017. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26166230; PMCID: PMC4670279.
153. Reed MD, Yim YS, Wimmer RD, Kim H, Ryu C, Welch GM, Andina M, King HO, Waisman A, Halassa MM, Huh JR, Choi GB. IL-17a promotes sociability in mouse models of neurodevelopmental disorders. *Nature.* 2020 Jan;577(7789):249-253. doi: 10.1038/s41586-019-1843-6. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31853066; PMCID: PMC8112727.
154. Papoušek M. Resilience, strengths, and regulatory capacities: Hidden resources in developmental disorders of infant mental health. *Infant Ment Health J.* 2011 Jan;32(1):29-46. doi: 10.1002/imhj.20282. PMID: 28543562.
155. Sánchez C, Figueroa M, Correa A, Rivera R. La vigilancia del desarrollo en el primer año de vida. *Acta pediátrica de México.* 2014 Jun; 35(4), 356-360. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-
156. Amiel-Tison C, Gosselin J. Desarrollo Neurológico de 0 a 6 años. Etapas y evaluación. Madrid: Narcea, S.A. de Ediciones; 2006.
157. Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, Petri WA Jr. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends Mol Med.* 2018 Sep;24(9):794-804. doi: 10.1016/j.molmed.2018.06.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30006148; PMCID: PMC6110951.
158. Bosma-den Boer MM, van Wetten ML, Pruijboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab (Lond).* 2012 Apr 17;9(1):32. doi: 10.1186/1743-7075-9-32. PMID: 22510431; PMCID: PMC3372428.
159. Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2019 Apr;175:1-19. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.002. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30590095; PMCID: PMC6413503.
160. Jimenez I, Jewett M, Tontanahal A, Romero-Ramos M, Swanberg M. Allelic difference in Mhc2ta confers altered microglial activation and susceptibility to α -synuclein-induced dopaminergic neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2017 Oct;106:279-290. doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.016. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736195.
161. Paolicelli R, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science.* 2011 Sep 9;333(6048):1456-8. doi: 10.1126/science.1202529. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21778362.

162. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*. 2002 Nov;40(2):140-55. doi: 10.1002/glia.10161. PMID: 12379902
163. Lathe R, Sapronova A, Kotelevtsev Y. Atherosclerosis and Alzheimer--diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature. *BMC Geriatr*. 2014 Mar 21;14:36. doi: 10.1186/1471-2318-14-36. PMID: 24656052; PMCID: PMC3994432.
164. Freund A, Orjalo A, Desprez P, Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med*. 2010 May;16(5):238-46. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.003. Epub 2010 May 3. PMID: 20444648; PMCID: PMC2879478.
165. Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Aug;13(4):632-40. doi: 10.1016/j.coph.2013.05.012. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23747022; PMCID: PMC3732499.
166. Serhan CN. Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8 Suppl):1520-6. doi: 10.1902/jop.2008.080231. PMID: 18673006.
167. Gilroy DW. Eicosanoids and the endogenous control of acute inflammatory resolution. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 Apr;42(4):524-8. doi: 10.1016/j.biocel.2009.12.013.
168. Castillejos L, Rivera R. Asociación entre el perfil sensorial, el funcionamiento de la relación cuidador-niño y el desarrollo psicomotor a los tres años de edad. *Salud mental*, 2009 Jun n. 32(3), 231-239.
169. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3ª ed. San Antonio, TX: Evaluación Harcourt.2006
170. Moore T, Johnson S, Haider S, Hennessy E, Marlow N. Relationship between test scores using the second and third editions of the Bayley Scales in extremely preterm children. *J Pediatr*. 2012 Apr;160(4):553-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.047. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22048046.
171. Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, Bann CM, Hintz SR, Das A, Newman JE, Peralta-Carcelen M, Yolton K, Dusick AM, Evans PW, Goldstein RF, Ehrenkranz RA, Pappas A, Adams-Chapman I, Wilson-Costello DE, Bauer CR, Bodnar A, Heyne RJ, Vaucher YE, Dillard RG, Acarregui MJ, McGowan EC, Myers GJ, Fuller J; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr*. 2012 Aug;161(2):222-8.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.057. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22421261; PMCID: PMC3796892.
172. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Group. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr*

- Adolesc Med. 2010 Apr;164(4):352-6. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.20. PMID: 20368488.
173. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, Hirtz D, Leviton A; Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Study Investigators. Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012 Mar;160(3):395-401.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.069. Epub 2011 Oct 13. PMID: 22000304; PMCID: PMC3279610.
174. Pribluda A, Elyada E, Wiener Z, Hamza H, Goldstein RE, Biton M, Burstain I, Morgenstern Y, Brachya G, Billauer H, Biton S, Snir-Alkalay I, Vucic D, Schlereth K, Mernberger M, Stiewe T, Oren M, Alitalo K, Pikarsky E, Ben-Neriah Y. A senescence-inflammatory switch from cancer-inhibitory to cancer-promoting mechanism. *Cancer Cell.* 2013 Aug 12;24(2):242-56. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.005. Epub 2013 Jul 25. Erratum in: *Cancer Cell.* 2015 Jun 8;27(6):877-8. PMID: 23890787.
175. Barman SM. 2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020 Feb 1;318(2):R191-R205. doi: 10.1152/ajpregu.00298.2019. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31664868; PMCID: PMC7052600.
176. Briley M, Moret C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol.* 1993 Oct;16(5):387-400. doi: 10.1097/00002826-199310000-00002. PMID: 8221701.
177. Uribe L, Arroyo L, Mandujano M, et al. Catarata congénita bilateral: ambliopía por privación y su relación con el desarrollo . *Rev Mex Oftalmol.* 2018 Mar;92(4):191-200.
178. 182 Malawista SE, de Boisfleury Chevance A, van Damme J, Serhan CN. Tonic inhibition of chemotaxis in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 18;105(46):17949-54. doi: 10.1073/pnas.0802572105. Epub 2008 Nov 7. PMID: 18997012; PMCID: PMC2584690.
179. 183 Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct 30;7(2):a016311. doi: 10.1101/cshperspect.a016311. PMID: 25359497; PMCID: PMC4315926.
180. Bechter K. Bipolar cells precede bipolar minds - But relations are complex. *Brain Behav Immun.* 2016 Nov;58:9-10. doi: 10.1016/j.bbi.2016.07.005. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27401685.
181. Bechter K. The Challenge of Assessing Mild Neuroinflammation in Severe Mental Disorders. *Front Psychiatry.* 2020 Aug 20;11:773. doi: 10.3389/fpsy.2020.00773. PMID: 32973573; PMCID: PMC7469926.
182. Li C, Wu X, Liu S, Shen D, Zhu J, Liu K. Role of Resolvins in the Inflammatory Resolution of Neurological Diseases. *Front Pharmacol.* 2020 May 8;11:612. doi: 10.3389/fphar.2020.00612. PMID: 32457616; PMCID: PMC7225325.

183. Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 2007 Apr;28(4):176-83. doi: 10.1016/j.it.2007.02.007. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17337246.
184. Lasry A, Aran D, Butte AJ, Ben-Neriah Y. Cancer Cell-Autonomous Parainflammation Mimics Immune Cell Infiltration. *Cancer Res.* 2017 Jul 15;77(14):3740-3744. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3383. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28667073; PMCID: PMC5518753.

9. Anexos

Anexo 1. Riesgos perinatales predominantes para asfixia perinatal Gobierno Federal Mexicano. Guías de Referencia Rápida Diagnóstico y tratamiento de la Asfixia Perinatal. Guías de práctica clínica 2017

FACTORES DE RIESGO	
Maternos	Obstétricos
<ul style="list-style-type: none">▪ Hemorragia en el tercer trimestre▪ Infecciones (urinaria, corioamnionitis, sépsis, etc.)▪ Hipertensión inducida por el embarazo▪ Hipertensión crónica▪ Anemia▪ Colagenopatías▪ Intoxicación por drogas▪ Comorbilidad obstétrica	<ul style="list-style-type: none">▪ Líquido amniótico meconial▪ Incompatibilidad céfalo-pélvica▪ Uso de medicamentos: Oxitocina▪ Presentación fetal anormal▪ Trabajo de parto prolongado o precipitado▪ Parto instrumentado o cesárea▪ Ruptura prematura de membranas▪ Oligoamnios o polihidramnios
Útero-placentarios	Fetales
<ul style="list-style-type: none">▪ Anormalidades de cordón<ul style="list-style-type: none">- Circular de cordón irreductible- Procúbito- Prolapso de cordón umbilical▪ Anormalidades placentarias<ul style="list-style-type: none">- Placenta previa- Desprendimiento prematuro de placenta▪ Alteración de la contractilidad uterina<ul style="list-style-type: none">- Hipotonía uterina- Hipertonía uterina▪ Anormalidades uterinas anatómicas<ul style="list-style-type: none">-Útero bicorne	<ul style="list-style-type: none">▪ Alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal:<ul style="list-style-type: none">- Bradicardia- Taquicardia- Arritmia▪ Percepción de disminución de movimientos fetales por la madre▪ Retardo del crecimiento intrauterino▪ Prematuridad▪ Bajo peso▪ Macrosomía fetal▪ Postmadurez▪ Malformaciones congénitas▪ Eritroblastosis fetal▪ Fetos múltiples▪ Retraso en el crecimiento intrauterino

Anexo 2. Instrumento DeGangi para el diagnóstico temprano de alteraciones en la regulación.

LISTA DE SÍNTOMAS PARA INFANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS: VERSIÓN LARGA

Georgia DeGangi PhD, OTR- Susan Poisson, MA

Los síntomas o problemas que se presentan a continuación son quejas frecuentemente referidas por los padres cuando buscan ayuda para sus hijos. Con el fin de ayudarnos a entender el desarrollo y funcionamiento de su bebé desde que nació, apreciaríamos mucho el que respondiera cuidadosamente a cada pregunta de la siguiente manera:

- **Nunca/algunas veces** si su bebé nunca tuvo esta dificultad o con poca frecuencia/ algunas veces.
- **Sí- actualmente/ frecuentemente** si esta es una dificultad que su bebé puede experimentar frecuentemente o la mayor parte del tiempo en la actualidad.
- **Sí- en el pasado** si esto fue un problema en el pasado pero actualmente ya se resolvió.

Nombre del niño(a): _____

Fecha de nacimiento: _____ Fecha de hoy: _____

Persona a la que se aplica el cuestionario: _____

Parentesco: _____

1. AUTORREGULACIÓN.	NUNCA O ALGUNAS VECES	SI ACTUALMENTE/ FRECUENTEMENTE	SI / EN EL PASADO
A. Frecuentemente está irritable o llorón			
B. Con facilidad pasa de lloriqueo al llanto intenso			
C. Es incapaz de calmarse a sí mismo succionando su chupón, viendo juguetes o escuchando a la persona que lo está cuidando.			
D. Se desespera si tardan en darle su comida o algún juguete cuando él quiere			
E. Se angustia al pasar de una actividad a otra.			
F. Es más fácil que cambie de actividad si de antemano se le avisa que van a hacer otra cosa			
G. Requiere la compañía de un adulto para estar tranquilo y sin llorar			
H. Hace berrinches severos y frecuentes (no para de llorar, se priva o cambia de color)			
I.¿ Cuánto tiempo de un día completo emplea en calmar a su bebé porque llora? (circular una)	15 a 30 min.	1-2 horas	3hrs o más

2. ATENCIÓN	NUNCA O ALGUNAS VECES	SI FRECUENTEMENTE/ LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO	EN EL PASADO
A. Se distrae fácilmente, su atención es corta. (mayores a 1 año)			
B. Pierde interés en actividades y es difícil recapturar su atención			
C. Es difícil que cambie su atención de un objeto o actividad a otro (> 9 meses)			
3. SUEÑO			
A. Se despierta tres veces o más durante la noche y es difícil que se vuelva a dormir			
B. Requiere de mucha ayuda para conciliar el sueño. Especificar: mecerlo, pasearlo, acariciarle el pelo, paseo en coche, otro _____			

4. ALIMENTACIÓN	NUNCA O ALGUNAS VECES	SI FRECUENTEMENTE/ LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO	EN EL PASADO
A. Come solamente alimentos suaves (>9m)			
B. Busca con avidez ciertos alimentos o bebidas (>1 año)			
C. Saliva o babea demasiado (aunque no le estén saliendo los dientes).			
D. Arquea, le da náusea o vomita			
E. Es demasiado inquieto para permanecer sentado durante las comidas			
5. VESTIDO, BAÑO, TACTO			
A. Prefiere estar encuerado o en pañal, no le gusta usar ropa			
B. Prefiere cierto tipo de ropa, se queja de que algunas prendas son demasiado apretadas o dan comezón			
C. Le gusta que le pongan mucha ropa: camiseta, camisa, mameluco, suéter, chamarra... (>19 meses)			
D. Le molesta que le laven la cara o pelo			
E. Se resiste a que lo abrecen se empuja hacia atrás o se arquea			
F. Choca con personas o cosas (>19 m)			
G. Le disgusta la silla de niños del coche (si tiene coche y silla) >1ª			
H. Parece que no le duele al caerse, pegarse o cuando lo vacunan			
I. Le disgusta que lo pongan en alguna posición (ejemplo: boca abajo, de espaldas, sentado...)			
J. Evita o le molesta ensuciarse las manos o tocar ciertas texturas como peluche, alguna tela, plástico, etc... (>9 meses)			
K. Le molesta que lo desvistan (>9 meses)			
6. MOVIMIENTO			
A. Constantemente se mueve, se mece o corre. Es incapaz de sentarse quieto para una actividad			
B. Nunca gateó antes de caminar (mayores de 18 meses)			
C. Le da miedo que lo mezan en el aire o en columpios, ruedas de la fortuna, etc..			
D. Busca mucho que lo mezan o lo pongan de cabeza (> 18 meses)			
E. Es torpe, se cae, pierde el equilibrio con facilidad, choca con las cosas (en mayores de un año)			
7. AUDICIÓN LENGUAJE Y SONIDO			
A. Se molesta o se irrita por sonidos fuertes ej. Aspiradora, timbre, ladrido de un perro			
B. Se distrae por sonidos que la mayoría de las personas no notan			
C. Cuando se le habla parece no escuchar. (No debido a problemas auditivos)			
D. Vocaliza o balbucea poco o nada			
E. Repite varias veces (como eco) palabras u oraciones previamente escuchadas (>18 meses)			
F. Repite excesivamente palabras u oraciones que ya conoce o le son familiares (>2 años)			

8. VISTA	NUNCA O ALGUNAS VECES	SI FRECUENTEMENTE/ LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO	EN EL PASADO
A. Es sensible a luces brillantes (llora, cierra los ojos)			
B. Se inquieta en lugares donde hay mucha gente como el supermercado o restaurantes (>1año)			
9. APEGO- FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL			
A. Evita el contacto visual, gira la cabeza al lado opuesto de las caras, prefiere objetos y juguetes (>9meses)			
B. No parece contento y feliz (>9m)			
C. No inicia interacción con usted o con quien lo está cuidando, necesita buscarlo constantemente (>9 meses)			
D. No interactúa en forma recíproca. Si usted inicia una plática o juego su bebé no la continúa.			
E. No juega a imitar, a ser grande o a imaginarse cosas como otros niños de su edad (>18m)			
F. Rompe juguetes y objetos en forma destructiva (>2 años)			
G. Le es difícil separarse de sus padres, de la escuela o alguien más que lo culde			
H. Va con cualquiera incluyendo extraños (>2 años)			
I. Evita jugar con otros niños, se aleja o es agresivo (>18 meses)			
J. No responde a límites, disciplina			
K. Parece ansioso o temeroso de personas o situaciones nuevas (>1año)			
L. Permanece preocupado ante algún evento traumático o que cause temor. (>18m)			
M. A veces busca lastimarse golpeándose a sí mismo o contra la pared (> 2 años)			
N. Busca tener control total del entorno, ser el centro de atención y mandar a los demás.			
O. A los demás les cuesta trabajo entender sus señales(formas corporales de expresión) o emociones			

¿QUÉ TAN PREOCUPADO ESTÁ POR LOS SÍNTOMAS QUE PALOMEÓ ARRIBA?

NO ME PREOCUPAN

POCO PREOCUPADO

MODERADAMENTE PREOCUPADO

MUY PREOCUPADO

CALIFICACIÓN

DOMINIO	TOTAL DE PUNTOS POR CATEGORÍA	INTERPRETACIÓN	
		EN RIESGO	NORMAL
AUTORREGULACIÓN			
ATENCIÓN			
SUEÑO			
ALIMENTACIÓN			
VESTIDO, BAÑO, TACTO			
MOVIMIENTO			
AUDICIÓN LENGUAJE Y SONIDO			
VISTA			
APEGO, EMOCIONAL			

DOMINIO	7-9 meses	10-12 meses	13-18 meses	19-24 meses	25-30 meses
AUTORREGULACIÓN	6	4	5	3	4
ATENCIÓN	-	-	4	3	3
SUEÑO	3	3	2	2	2
ALIMENTACIÓN	-	2	-	4	2
VESTIDO, BAÑO, TACTO	3	3	4	2	2
MOVIMIENTO	2	2	2	3	2
AUDICIÓN LENGUAJE Y SONIDO	-	2	2	3	-
VISTA	2	3	2	2	3
APEGO, EMOCIONAL	3	4	4	3	3

CALIFICACIÓN: Asignar:

- 2 puntos a todos los ítems palomeados en la columna "SI FRECUENTEMENTE/ LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO" y para "3hrs o más".

-1 punto para "EN EL PASADO" y para "1-2 horas".

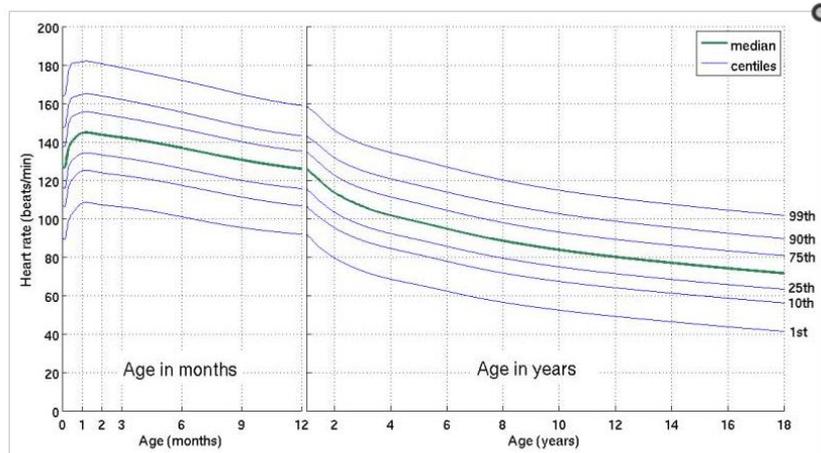
-0 puntos para "NUNCA O ALGUNAS VECES" y para "15 a 30 min."

Sumar los puntajes y colocarlos en la tabla en el dominio correspondiente. Puntajes mayores o iguales al punto de corte para la edad denotan un posible problema y se consideran de riesgo.

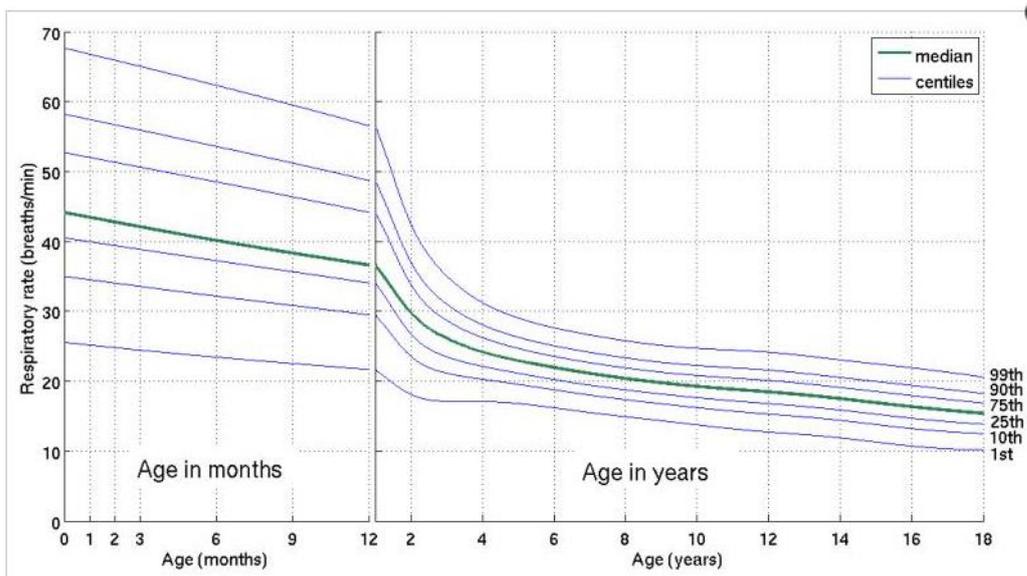
Anexo 3. Rangos normales de frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria en niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad **Lancet (London, England)**, 01

Mar 2011, 377(9770):1011-1018

DOI: [10.1016/s0140-6736\(10\)62226-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62226-x)

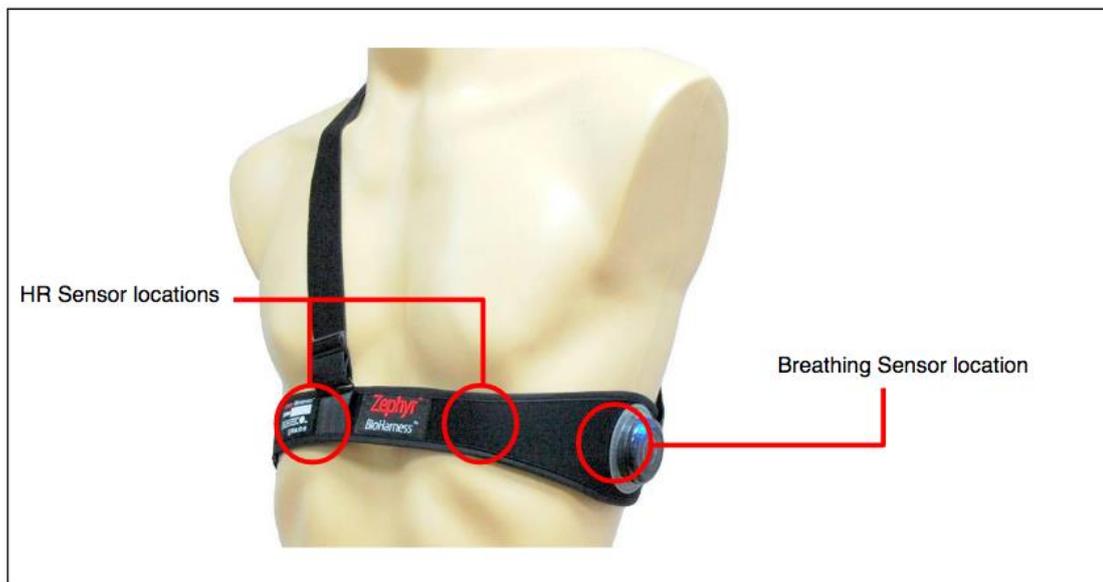


Centiles de frecuencia cardíaca para niños normales desde el nacimiento hasta los 18 años de edad



Centiles de frecuencia respiratoria para niños normales desde el nacimiento hasta los 18 años de edad

Anexo 4. Representaciones gráficas de la adquisición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.



Tomada de: <https://www.zephyranywhere.com/media/download/bioharness3-user-manual.pdf>



Maniobra de paracaídas



Soplar



un rehilete



Beber de un vaso entrenador 200ml de leche



Observar dibujos animados en sedente

Anexo 5. Antecedentes de riesgos perinatales que se obtienen en las entrevistas dirigidas.

- o Instrumento de 160 reactivos
- o Divididos en 11 secciones
- o Antecedentes heredofamiliares
- o Maternos

- o Obstétricos
- o Patologías que inciden en el embarazo
- o Medidas diagnósticas y terapéuticas durante el embarazo
- o Antecedentes del parto
- o Condición neonatal al nacimiento
- o Antecedentes neonatales
- o Encefalopatías diagnosticadas por imágenes en el periodo de hospitalización
- o Encefalopatías solo por diagnóstico clínico

Anexo 6.

CARTA ASENTIMIENTO INFORMADO

FORMATO:

Lugar y fecha _____

Investigadores: Dr. Rafael Bojalil, Dr. I Rolando Rivera, Dr. Carlos Echeverria, Mtra. Miriam Madrid

Documento de consentimiento informado para padres o tutores de menores participantes en el estudio.

Versión de documento y fecha de aprobación: 17/1032 - 10 DE OCTUBRE DEL 2017

INFORMACIÓN:

Esta es una invitación para ser parte del protocolo **Trastornos de la regulación en niños: modificación de marcadores inflamatorios durante el desarrollo**, el cual tiene como primer paso diagnosticar si su hijo tiene un trastorno de la regulación, lo que se realizará a partir de cuestionarios y valoraciones clínicas en las que usted estará siempre presente.

Los cuestionarios se hacen directamente al tutor legal y el tiempo que se requiere para contestarlos es de aproximadamente 15 minutos, este se realiza siempre con personal que puede aclarar sus dudas mientras lo contesta y es libre de no contestar las preguntas que puedan ocasionarle incomodidad o no esté de acuerdo con ellas.

Las valoraciones clínicas se realizan a los niños siempre en presencia de los padres, estas no se realizan con procedimientos invasivos y se procura que el niño se encuentre en un estado de

cooperación constante ya que parte de la valoración se realiza a modo de juego (se le explica que en ningún momento de esta valoración sentirá dolor). En caso de que el niño se encuentre temeroso o poco cooperador la cita se puede reprogramar hasta que él se sienta confiado con el personal que realiza la valoración del neurodesarrollo.

Ya que tengamos esta primera información, la analizaremos y daremos seguimiento de la evolución de su hijo, de acuerdo con los diagnósticos obtenidos de la información recopilada, misma a la que usted podrá tener accesos en el momento que lo requiera.

Se tomarán dos muestras de sangre de diez mililitros, con un espacio de 8 meses entre cada una, extraídas de vena, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (estas no tienen ningún costo) los resultados de estas muestras indicarán diferentes datos sobre las fases de procesos inflamatorios y cómo podríamos reaccionar ante un estímulo que los modificara, estos procesos están presentes en todas las personas, un ejemplo claro es cuando sufrimos un golpe y en el área de este se presenta hinchazón, dolor y cambios de color y temperatura, sin embargo existen otros tipos de inflamación menos evidentes que podemos determinar con muestras sanguíneas.

Esto ayudará a determinar si su hijo se encuentra dentro de parámetros adecuados con respecto a la respuesta inflamatoria.

En caso de que los resultados expongan cualquier eventualidad sospechosa se le hará saber de inmediato.

Usted seguirá recibiendo los beneficios que este Instituto otorga aun cuando decida no incorporarse en este protocolo.

Sus hijos han sido seleccionados para este protocolo ya que cumplen con las edades que se requieren y cuentan con diagnósticos de su función reguladora (organización del sueño, movimientos intestinales, control de la temperatura respuesta a estímulos visuales, táctiles, auditivos, estabilidad y cantidad de movimientos corporales, respuestas emocionales y conductuales cotidianas) la cual puede ser normal o alterada según los criterios de los especialistas del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo.

Del mismo modo para la incorporación a este protocolo revisamos que su hijo no cuenta con algún tipo de síndrome genético, parálisis cerebral o síndrome convulsivo y no se encuentra con diagnóstico de asma u otros padecimientos alérgicos crónicos y no cuenta con procedimientos quirúrgicos mayores, que tengan menos de 6 meses de haberse realizado, y niegan fracturas o traumatismos craneocencefálicos en los 6 meses previos a la incorporación al protocolo.

En caso de ser necesario se proporcionará una ayuda económica para trasladarse del presente instituto al Instituto de Cardiología (aproximadamente 50 pesos).

Los datos personales sólo los conocerán los investigadores o el personal de salud que el investigador considere necesario para la atención del participante, los datos serán guardados en confidencialidad y la publicación que se genere no incluirá el nombre del participante. Los datos sólo serán presentados de acuerdo con las excepciones previstas en el artículo 37 de la Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Tiene derecho a recibir información actualizada en cualquier fase del estudio, igualmente puede no recibir la información si no lo desea. Y en cualquier periodo de este estudio podrá retirarse de él sin ninguna repercusión.

Número de contacto para aclarar dudas en cualquier fase del estudio o antes de que usted decida firmar el consentimiento: INP: 01 55 1084 0900 ext. 1720 INC 55 55 732911 ext. 11 23, 9

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el comité de ética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez cuya tarea es asegurarse que se protegerá de daños a los participantes en esta investigación.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO:

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente que mi hijo (a) participe en esta investigación y entiendo que tengo el derecho a retirarlo de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera su cuidado médico.

Nombre del participante: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Nombre del padre: _____

Firma del padre: _____

Nombre de la madre: _____

Firma de la madre: _____ Fecha: _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo (PADRE O TUTOR) ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo 1: _____

Firma del testigo: _____

Dirección: _____

Relación con el participante: _____ Fecha: _____

Nombre del testigo 2: _____

Firma del testigo: _____

Dirección: _____

Relación con el participante:_____ Fecha:_____

Nombre del investigador o quien recoge el consentimiento
informado:_____

Firma:_____

Fecha:_____

Dirección:_____

Anexo 7. Cluster vs pruebas de desarrollo Bayley II y III y Gesell e Instrumento DeGangi para la detección de Trastornos de la regulación.

Se realizó un análisis de conglomerados con las concentraciones medias de las moléculas proinflamatorias, con el objetivo de crear grupos de comportamiento similares y poder describir las modificaciones de las mismas, dependientes de los cambios en los diagnósticos clínicos. Las pruebas con las que se determinó este diagnóstico son las más cercanas a la fecha de la muestra para obtención de moléculas.

Gráfica 1. Conglomerados

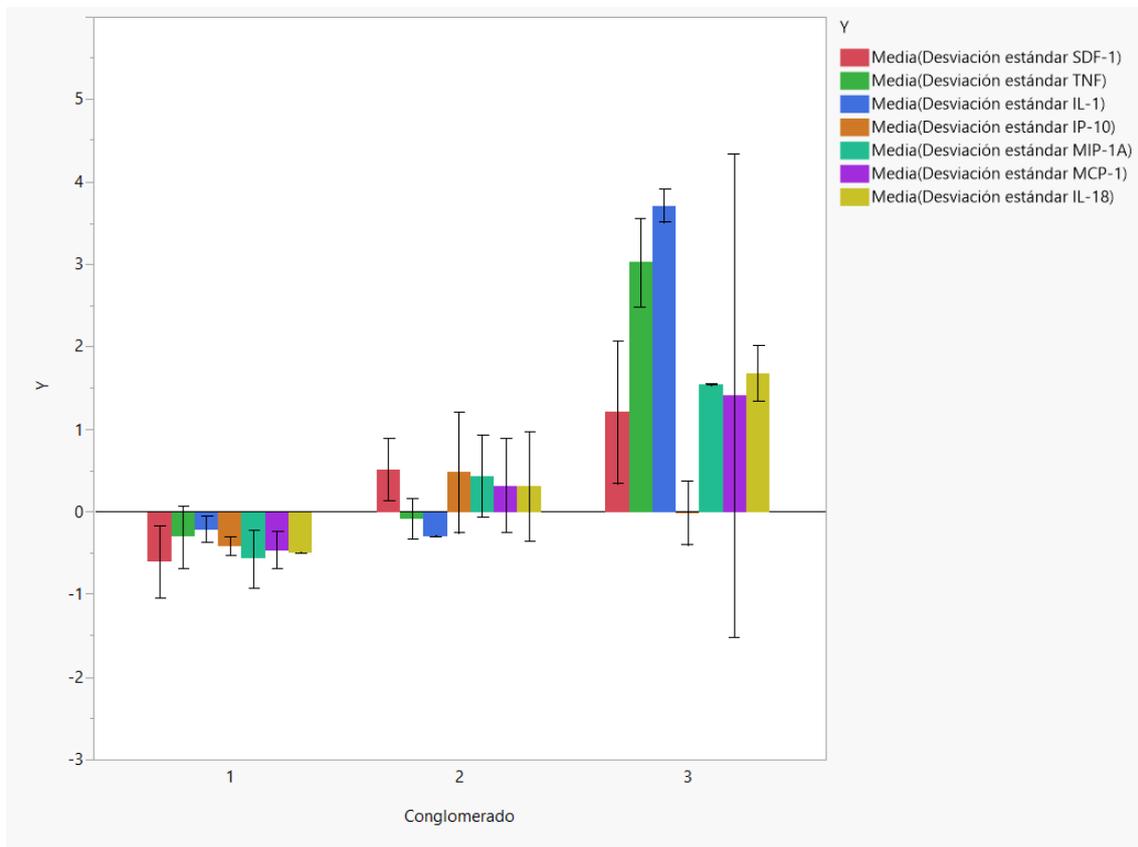


Gráfico 1. Los conglomerados están divididos en tres grupos: el primero con una clara tendencia negativa que describe los rangos más bajos de activación de las moléculas proinflamatorias; el segundo grupo, que si bien muestra una tendencia positiva en las moléculas de TNF e IL-1, muestra negatividad en sus datos; sin embargo, su positividad no alcanza los niveles del tercer grupo.

Gráfica 2. Descripción de la población en los conglomerados.

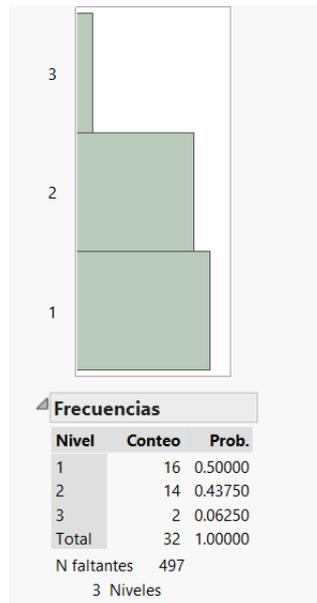


Gráfico 2. Los conglomerados están divididos en tres grupos con 16, 14 y 2 sujetos respectivamente, como se muestra en la gráfica adjunta. El número de sujetos es de 32 y no del total de 35 participantes que fue el número de tomas para la primera muestra. Las moléculas detectadas en los 3 niños descartados no fueron las que se ocuparon en estos conglomerados.

Conjunto 1 de análisis. Para este conjunto se pareó el cluster de moléculas proinflamatorias con los índices de desarrollo Bayley II, III y Gesell

Gráfica 3. Desarrollo mental de Bayley II vs el conglomerado de grupos definidos por el análisis.

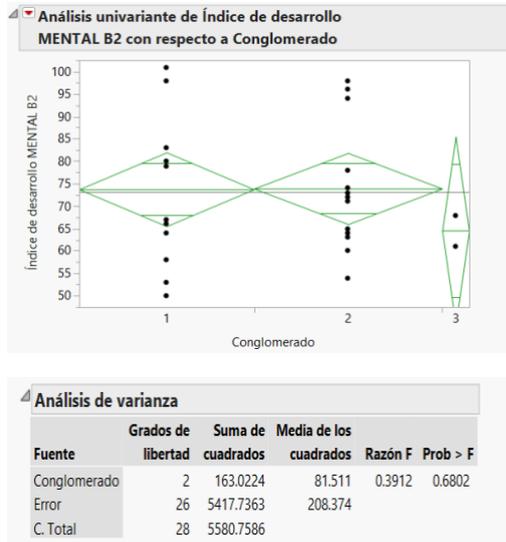
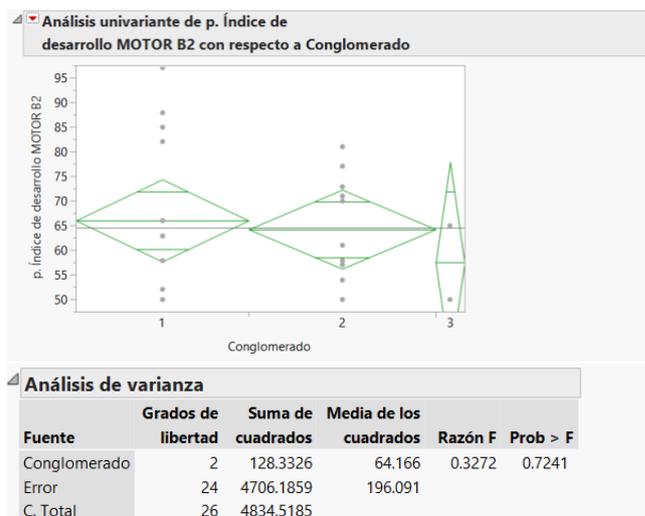


Gráfico 3. Desarrollo mental Bayley II. La gráfica sugiere que entre los primeros dos grupos no existe diferencia y el tercero tiende a la baja con respecto a los rangos adecuados para la edad.

Gráfica 3.1 Índice de desarrollo motor de Bayley III ante los grupos definidos por el conglomerado.



Gráfica 3.1 Desarrollo motor Bayley II. Los tres grupos se comportan de manera similar.

3.2 Gráfico representativo del área cognitiva Bayley III vs el conglomerado de los grupos definidos por los conglomerados.

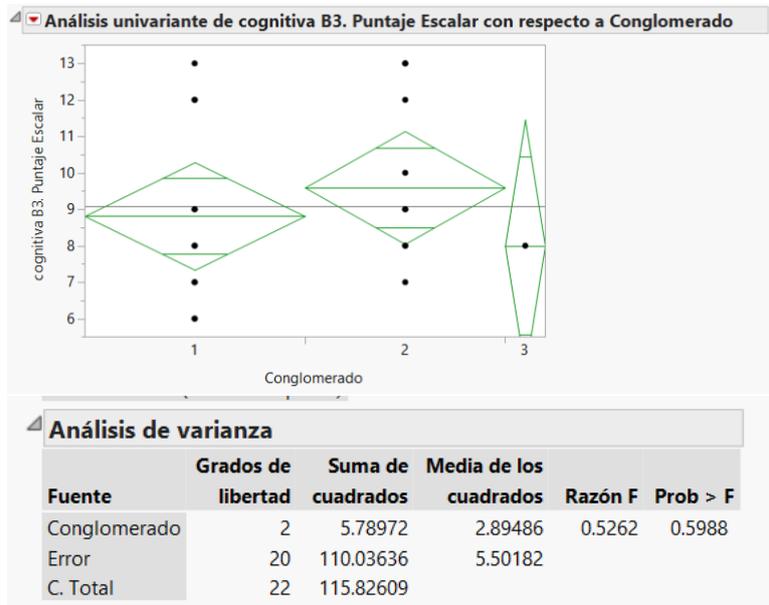


Gráfico 3.2.1 Gráfico representativo del área motora Bayley III vs el conglomerado de grupos definidos por los conglomerados.

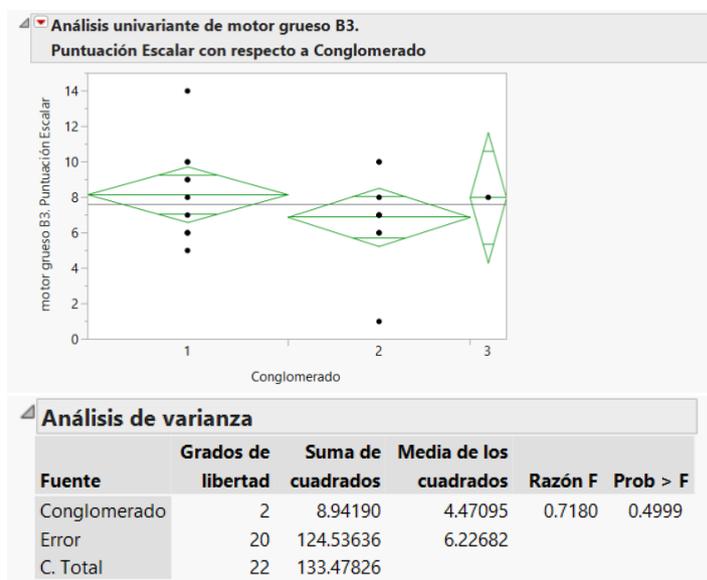


Gráfico 3.2 y 3.2.1 La tendencia observada en el análisis de Bayley III es que en las áreas cognitivas del grupo 1 y 3 se presentan límites más bajos de desarrollo

que el grupo 2. Esta tendencia se invierte en el área motora; sin embargo, ninguna fue estadísticamente significativa.

Gráfica 3.3 Rulados del desarrollo general medido por el instrumento Gesell y la distribución por grupos determinada por el conglomerado.

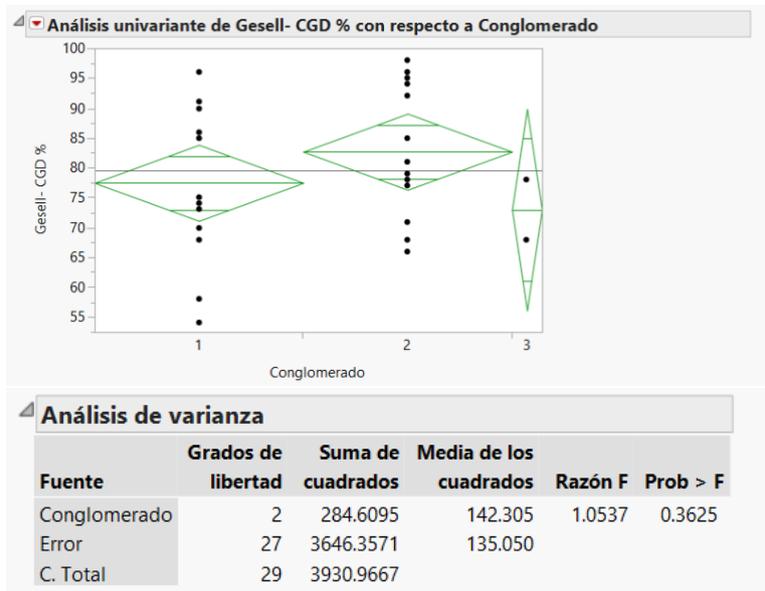


Gráfico 3.3 Desarrollo general de Gesell (CGD) Los grupos 1 y 3 tienden a niveles de desarrollo más bajos, el grupo 2 tiende a niveles más altos de desarrollo dónde su corte de normalidad es arriba del 80%. No se expresan diferencias significativas.

Gráfico 3.4. Desarrollo en el área motora medido con el instrumento Gesell con respecto a los grupos determinados por el conglomerado.

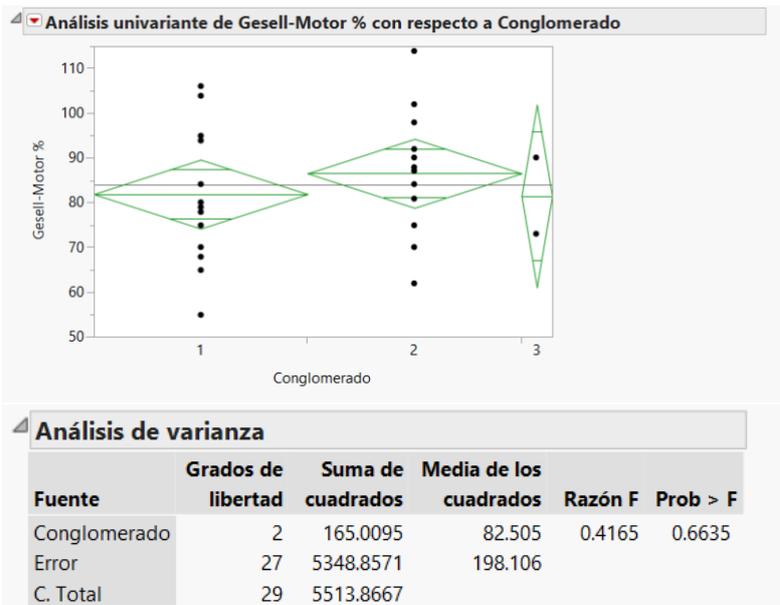


Grafico 3.4 grupos sin diferencia significativa o tendencia de movimiento.

Gráfico 3.6 Desarrollo adaptativo medido por el instrumento Gesell vs conglomerado.

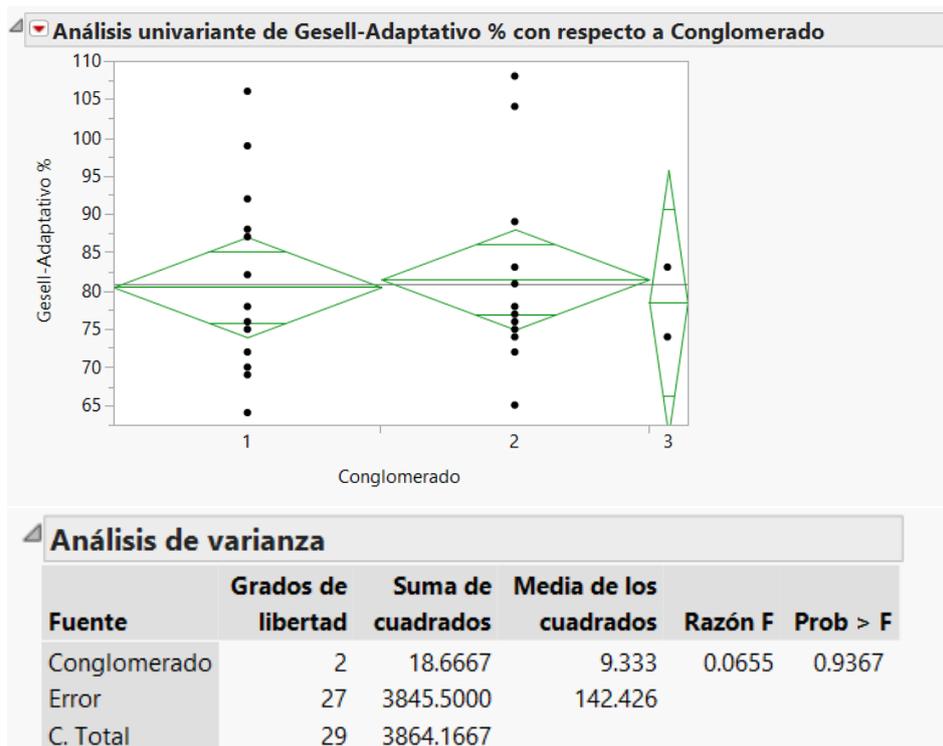


Gráfico 3.5 Desarrollo adaptativo de Gesell. Muestran que los tres grupos se comportan de manera similar, sin alguna tendencia.

Gráfico 3.6 Desarrollo del lenguaje medido con el instrumento Gesell vs conglomerado.

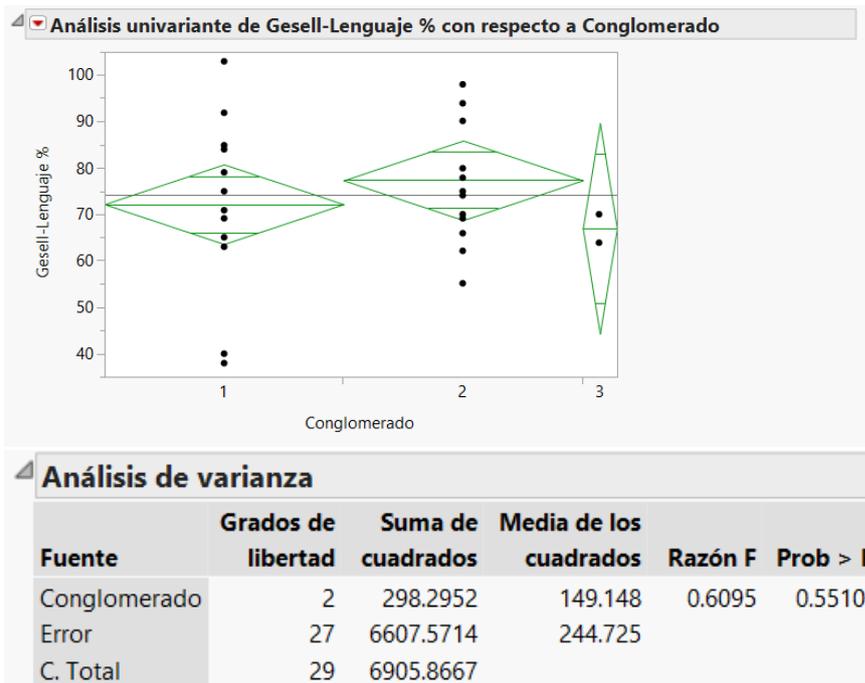


Gráfico 3.7 Desarrollo personal social medido por el instrumento Gesell vs conglomerado.

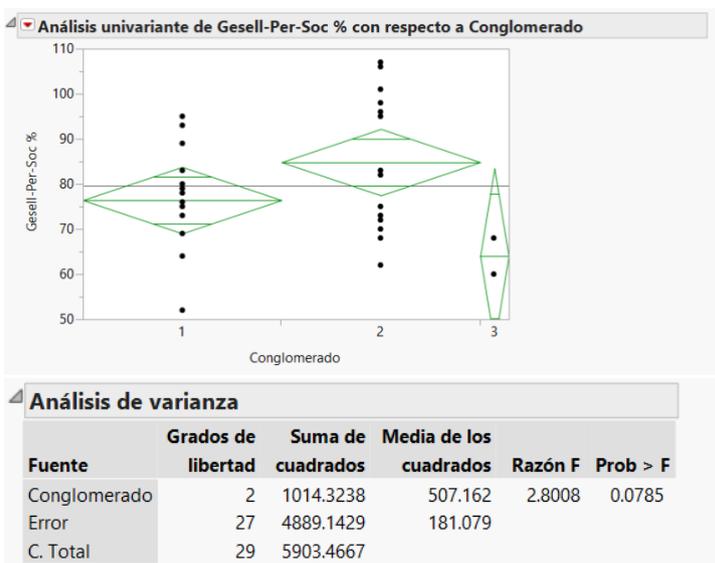
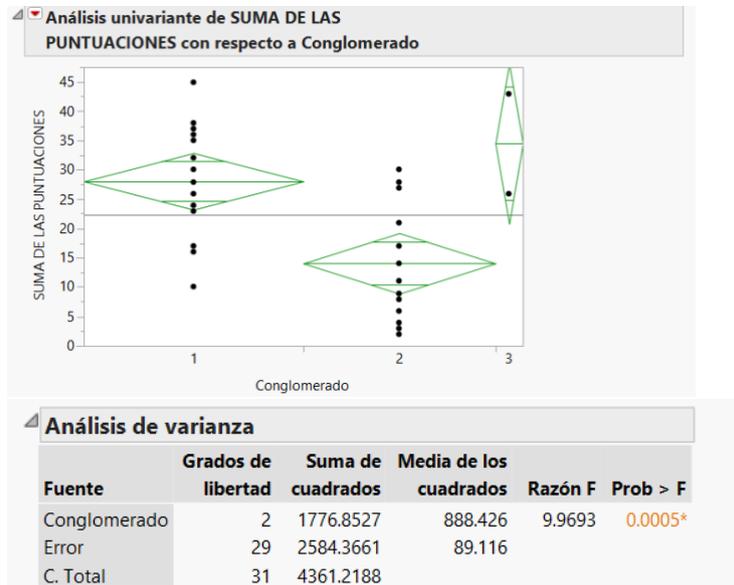


Gráfico 3.7 Desarrollo personal-social El grupo 1 y 3 son similares y están ligeramente por debajo del desarrollo normal, el grupo 2 se encuentra por arriba pero no se encuentran diferencias significativas en estas descripciones

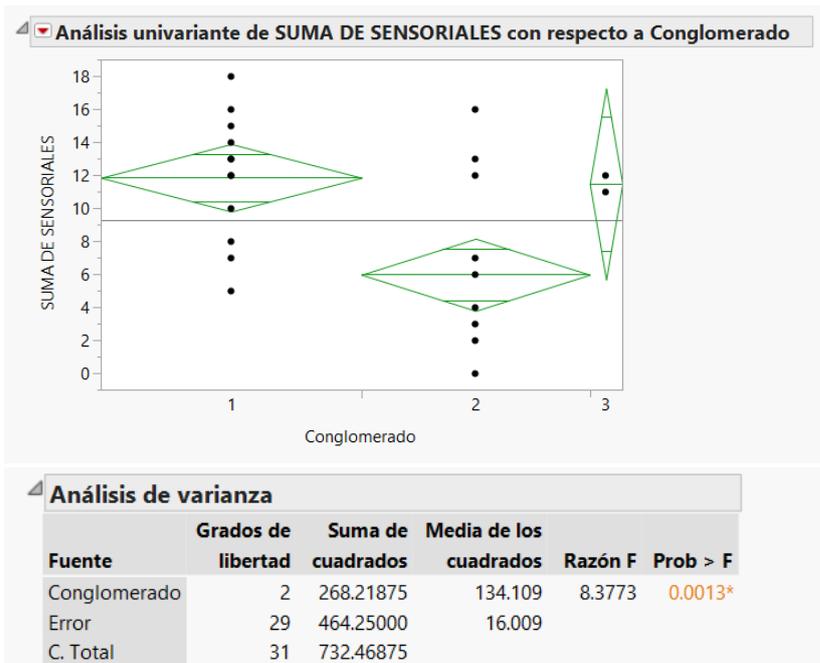
Conjunto de análisis 2. Para este conjunto se pareó los conglomerados con las alteraciones en la regulación diagnosticadas por el instrumento DeGangi.

Gráfico 4. Suma de puntuaciones DeGangi vs conglomerado



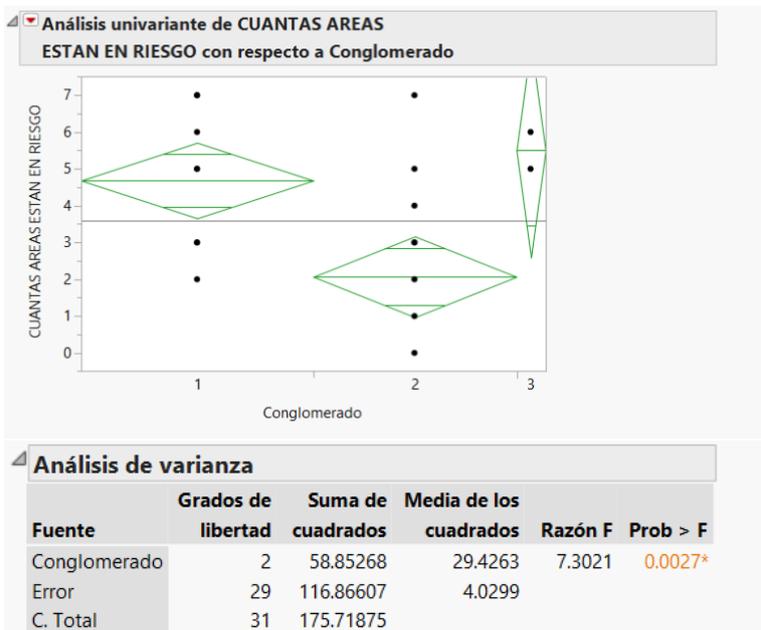
Gráfica 4. El grupo 1 y 3 tiende a tener mayor puntuación en el instrumento DeGangi, lo que indica una mayor alteración en las áreas evaluadas. En el grupo 2 la tendencia es estar por debajo de 20 puntos, esta diferencia es estadísticamente significativa.

Gráfico 4.1 Suma de signos sensoriales del instrumento DeGangi vs conglomerado.



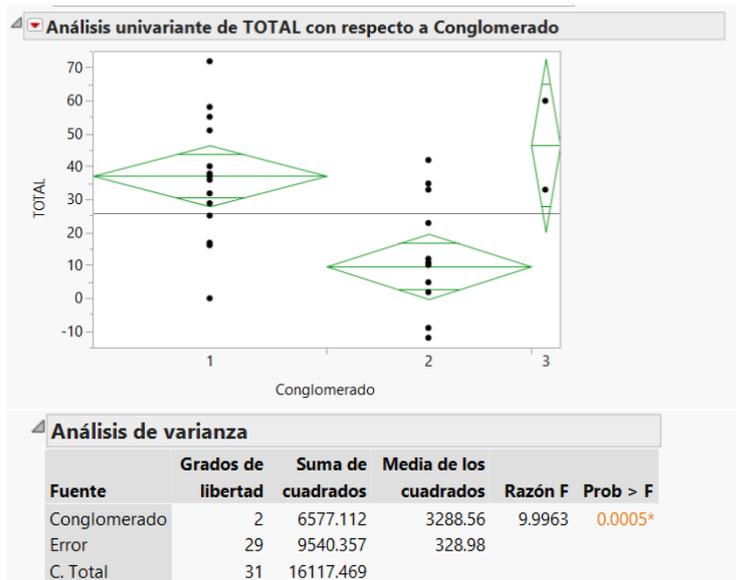
Gráfica 4.1 En la suma de puntos de las áreas sensoriales del instrumento DeGangi los conglomerados 1 y 3 tienden a tener mayor puntuación, lo que concuerda con mayores alteraciones regulatorias; en el conglomerado 2 parece haber menor alteración regulatoria para la mayoría de los sujetos con diferencias significativas, como se muestra en la tabla 4.1.

Gráfica 4.2 Número de áreas en riesgo en el instrumento DeGangi vs conglomerado



Gráfica 4.2 Con respecto al número de áreas en riesgo con este instrumento, el comportamiento es similar a la suma de puntuaciones totales y también presenta diferencias significativas ya que la tendencia es a que los diferentes grupos puedan ser separados por las concentraciones de moléculas proinflamatorias.

Gráfica 4.3 total de grados de afectación en el instrumento DeGangi vs conglomerado.



Gráfica 4.3 El grado de afectación por área (que se expresa en la gráfica como total, describe la suma de los valores por arriba del umbral para ser diagnosticado en cada uno de los dominios y por rangos de edad). Los conglomerados 1 y 3 tiene mayor afectación regulatoria que el grupo 2, y presentan diferencias significativas..

Anexo 8. Resultados complementarios sobre potenciales evocados visuales y auditivos versus las variables constantes del proyecto.

En las siguientes tablas se observa cómo las moléculas implicadas en la inflamación y sus procesos de resolución, se encuentran en concentraciones diferentes en los niños con presencia de alteraciones en los potenciales evocados en comparación con aquellos que no presentan dichas alteraciones. Las determinaciones están dadas por los criterios internacionales de Taylor y criterios internos del laboratorio de seguimiento del neurodesarrollo en el Instituto Nacional de Pediatría. Se reportan las medias y el número de casos analizados.

Tabla 1. Potenciales evocados visuales corticales vs moléculas de inflamación

PEV	Moléculas de la inflamación (Puntaje Z)	Normal Medias	Anormal/ Prolongado Medias	p	Cola derecha	Cola izquierda
Diagnóstico global	IP10	12/0.27219	6/-0.66596	0.0614		0.0307
	RvD1	18/0.37740	12/-0.36620	0.0424		
	RVD1seg	14/ 0.32663	9/-0.44190	0.0881		0.0441
	LTBs/T	14/-0.30116	9/0.48120	0.0771		0.0385
N1 izquierdo	IP10	10/0.34801	8/-0.52610	0.0667		0.0334
	RvD1 s/T	12/0.41486	10/-0.35822	0.0897		0.0449
	LIPOXINA	17/-0.20677	12/0.44491	0.0807	0.0404	
N1 derecho	IP10	7/0.65617	11/-0.48387	0.0146		
	SICAM	11/-0.37237	12/0.49588	0.0523	0.0262	
	TNF	7/0.16282	6/-0.49722	0.0918	0.0459	
	RvD1 s/T	11/0.46015	12/-0.37217	0.0566	0.0283	
N1 bilateral	IP10	8/0.58735	10/-0.54282	0.0134		
	TNF	7/0.16282	6/-0.49722	0.0918	0.0459	

	RvD1 s/T	12/0.41486	11/-0.39843	0.0630/0.0486	0.0315	
P1 izquierdo						
	SCAM	12/-0.25970	10/0.52396	0.0986	0.0493	
	TNF	6/0.28960	6/-0.484667	0.0557		0.0279
P1 derecho						
	TNF	5/0.48216	8/-0.53180	0.0047		
	ANEXINA	13/0.25235	14/-0.37454	0.0265		
P1 bilateral						
	IP10	8/0.40372	10/-0.39592	0.0966		0.0483
	TNF	5/0.48216	8/-0.53180	0.0047		
	ANEXINA	14/0.20357	13/-0.37023	0.044		

s/T segunda toma

Tabla 2. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y moléculas

PEATC I-III oído derecho	Normal Medias	Anormal medias	P	Cola derecha	Cola izquierda
INF α	9/0.04665	15/-0.41495	0.0411		
INF γ s/T	9/0.45448	15/-0.51386	0.0021		
IL 1b s/T	9/0.0672	15/-0.39612	0.0672		0.0336
IL4	9/0.38729	15/-0.51490	0.005		
IL8	9/0.28139	-0.38872	0.0221		
IL13	9/0.28764	-0.47372	0.0050		
IL1a	9/0.48111	15/-0.42785	0.0161		
MIP1a s/T	9/0.48934	15/-0.46097	0.0129		
MIP 1b	9/0.63493	15/-0.52512	0.0015		
P-selectina	9/0.64923	15/-0.30763	0.0279		
sICAM	9/0.75603	15/-0.37673	0.0087		
TNF α s/T	9/0.26628	15/-0.49624	0.00119		
LIPOXINA	13/-0.33274	17/0.33643	0.0703	0.0351	

IL12P70 S/t	9/0.32371	14/0.46922	0.0198		
PEATC I-III oído izquierdo					
IP10	21/-0.25493	3/0.80711	0.0753	0.0376	
MIP1a	21/-0.2760	3/1.0953	0.0145		

s/T segunda toma

A CONTINUACIÓN, SE PRESENTAN LAS TABLAS REFERENTES A LA RELACIÓN ENTRE LOS TRASTORNOS DISAUTONÓMICOS Y LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES Y AUDITIVOS.

Tabla 3. Potenciales visuales corticales y trastorno de la regulación (disautonomía) en evaluación neurológica inicial y final

Potenciales Visuales (Puntaje Z)	Disautonomía (inicial) Medias			Disautonomía (final) Medias		
	No	Si	P	No	Si	p
	(n 16)	(n 16)		(n 14)	(n 18)	
N1 Derecha	1.44976	0.21681	0.0040	0.22922	1.30311	0.0148
N1 Izquierda				-0.09960	0.85427	0.1007
N1 Bilateral	1.2045	-0.0400	0.0049	0.03485	1.00799	0.0338
P1 Derecha	1.35530	0.15456	0.0103	0.08301	1.27753	0.0114
P1 Izquierda				-0.36429	0.83987	0.0489
P1 Bilateral	1.2664	-0.0445	0.0094	-0.0611	1.1336	0.0202

Tabal 4. Potenciales visuales corticales y tipo de trastorno de la regulación (disautonomía) en evaluación neurológica inicial y final

Potenciales visuales (Puntaje Z)	Tipo disautonomía (inicial) Medias				p	Tipo disautonomía (final) Medias			
	Normal	Emocional	Sensorial Motor			Normal	Emocional	Sensorial Motor	
	(n 16)	(n 9)	(n 7)			(n 14)	(n 14)	(n 4)	
N1 Derecha	1.44976	0.15263	0.29932	0.0167	0.22922	1.02491	2.27679	0.0085	
N1 Izquierda					-0.0996	0.4198	2.3748	0.0217	
N1 Bilateral	1.2045	-0.1125	0.0532	0.0197	0.03485	0.67934	2.15830	0.0103	
P1 Derecha	1.35530	0.22713	0.06126	0.0380	0.08301	1.03803	2.11579	0.0133	

P1 Izquierda					-0.364	0.3965	2.3917	0.0136
P1 Bilateral	1.2664	-0.0892	0.0130	0.0359	-0.0611	0.8340	2.1820	0.0151

Tabal 5. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y evaluación neurológica inicial

Disautonomía				
Componente auditivo	No (n 18)	Si (n 15)	P	
III Lat Izq.ms	4.24611	4.08400	0.897/No Parametrico 0.0506 Cola izq 0.0449	
V Lat Der.ms	6.52111	6.31133	0.0399	
V Lat Izq.ms	6.52333	6.25333	0.0061	
III-V Der.ms	2.22000	2.11533	0.0923/Cola izq. 0.0462	
I-V Der.ms	4.78056	4.57033	0.0184	
I-V Izq.ms	4.80611	4.57267	0.0183	
Tipos de Disautonomía				
	Normal (n 18)	Emocional (n 9)	Motor o sensorial (n 6)	P
V Lat Izq.ms	6.52333	6.28056	6.21250	0.0220
I-III Izq.ms	2.53528	2.32944	2.49083	0.0430
I-V Der.ms	4.78056	4.57833	4.55833	0.0644/ NP0.0514

Tabla 6. Potenciales auditivos de tallo cerebral y evaluación neurológica final.

PEATC	Signos Neurológicos		P	No Parametrico	Colas
	No (n 4)	Si (n 29)			
I Lat Der.ms	1.94250	1.711207	0.0856	0.0467	0.0428 izq
I Lat Izq.ms	1.85625	1.68655	0.0568	0.0920	0.0284

LA SIGUIENTES TABLA HACEN REFERENCIA A LOS POTENCIALES EVOCADOS VS LOS RIESGO PARA TRASTORNO DE LA REGULACIÓN CLASIFICADOS POR EL INSTRUMENTO DEGANGI

Tabla 7. Potenciales evocados visuales corticales y auditivos de tallo cerebral versus trastorno de la regulación (DeGangi)

Áreas en riesgo (2)				
Visual	Bajo	Moderado	Severo	p
Puntaje Z	(n 10)	(n 9)	(n 9)	
N1 Der	0.6129	-0.3266	1.2921	0.0445
N1 Bil	0.44188	-0.46760	0.89263	0.1266/NP 0.0896
P1 Der	0.5828	-0.5750	1.3621	0.0340
P1 Bil	0.5826	-0.8302	1.2307	0.0311
Componente	Bajo	Moderado	Alto	
Auditivo	(n 9)	(n 9)	(n 9)	
V Lat Izq	6.48444	6.23222	6.54056	0.0784
III-V Izq	2.17722	2.08556	2.43389	0.0041
Int III-V Prom Der	2.10389	2.07667	2.31611	0.0076
I-V Der	4.66944	4.55444	4.84667	0.0407
I-V Izq	4.72556	4.47556	4.91000	0.0068

LA SIGUIENTE TABLA DESCRIBE LAS RELACIONES ENTRE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA BAYLEY II EN EL ÁREA DE LENGUAJE VS POTENCIALES EVOCADOS

Tabla 8. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y visuales corticales vs desarrollo (Bayley II)

PEATC	BAYLEY II		p	
	Area de Lenguaje			
	P.Bajo	Promedio		
	(n 10)	(n 15)		
V Lat Der.ms	6.29350	6.50233	0.0660	Cola Izq 0.0330
V Lat Izq.ms	6.29025	6.49433	0.0752	Cola Izq 0.0376
PEVC	BAYLEY II		p	
	Area cognitiva			
Z Score	Bajo	Promedio		

	(n 12)	(n 13)		
N1 Izq	1.3061	-0.2095	0.0115	
N1 Der	1.44335	0.00145	0.0133	
N1 Bil	1.2030	-0.1376	0.0243	
P1 Izq	1.0770	-0.1779	0.0593	Cola Der 0.0296
P1 Der	1.32612	0.10336	0.0757	Cola Der 0.0378

TABLAS REFERENTES A LAS RELACIONES ENTRE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA VS LAS DIFERENTES EVALUACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS EN EL LABORATORIO DE SEGUIMIENTO DEL NEURODESARROLLO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Tabla 9. Resultados complementarios sobre variabilidad de la frecuencia cardíaca versus las variables constantes del proyecto.

VFC VS PE VISUALES

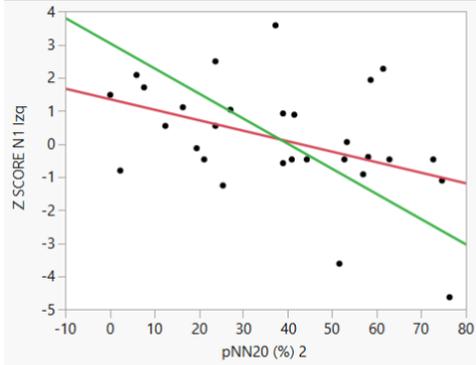
VFC-Localización en el estudio de PEV	N/Normal	N/Prolongada/anormal	P	Cola derech	Cola izquier
Delta.pNN20- (%) Dx global	15/1.7858	13/-6.0302	0.0353		
ALFA_1- N1 IZQ	16/0.99672	11/1.17305	0.0908	0.0454	
pNN20 PI- N1 IZQ (%)	16/42.6036	11/27.0038	0.0669		0.0335
PNN20- N1 DER (%)	12/48.4688	16/32.8131	0.079		0.0396
RMSSD PI- N1 DER (ms)	12/45.6237	16/29.6036	0.0788/0.0229 NP		0.0394
pNN20 PI- N1 DER (%)	12/50.3452	16/28.1805	0.0079		
Delta RMSSD N1 DER (ms)	12/7.5204	16/-0.6300	0.0833		0.0417
Delta pNN20 N1 DER (%)	12/1.8764	16/-4.6326	0.0864		0.0432
pNN20 PI-N1 BIL. (%)	13/46.6545	15/29.9014	0.0497		
Alfa_1sgn PI- N1 BIL.	13/0.243336	15/0.344989	0.0926		0.0463
Delta pNN20 N1 BIL. (%)	13/1.6826	15/-4.8986	0.0803		0.0401

pNN20 PI- P1 DER (%)	13/47.9745	15/28.7574	0.0226		
Delta RMSS d-P1 DER. (ms)	13/7.2973	15/-0.9800	0.0759		0.0379
Delta pNN20- P1 DER. (%)	13/2.6681	15/-5.7527	0.0223		
Delta RMSSD- P1 BIL. (ms)	14/6.7713	14/-1.0453	0.0939		0.0470
Delta pNN20- P1 BIL. (%)	14/2.4316	14/-6.1177	0.0198		

Tabla 10. Correlaciones de los potenciales evocados visuales vs variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Puntaje Z PEV/VFC	CORRELACIÓN	P
N1 IZQ/PNN20(2)	-0.4179	0.0241
P1 IZQ/ PNN20(2)	-0.4701	0.0101
P1 DER/ PNN20(2)	-0.4196	0.0234
P1 BIL/ PNN20(2)	-0.4095	0.0274
N1 DER/deltaRRMEDIO	-0.4176	0.0242
N1 BIL/deltaRRMEDIO	-0.3643	0.0520
N1DER/DELPNN20	-0.4636	0.0113
N1BIL/ DELPNN20	-0.4298	0.0200
P1DER/DELPNN20	-0.4454	0.0155
P1BIL/ DELPNN20	-0.4506	0.0142
N1DER/DELALFA1sg	0.3431	0.0684
N1BIL/DELALFA1sg	0.3595	0.0555

Ajuste bivalente de Z SCORE N1 Izq en función de pNN20 (%) 2



Ajuste lineal
 Razón de ajuste ortogonal = 0.006

Ajuste lineal

$Z \text{ SCORE N1 Izq} = 1.3725613 - 0.0317613 \cdot p\text{NN20} (\%)^2$

Resumen del ajuste

R cuadrado	0.174625
R cuadrado ajustado	0.144056
Raíz del error cuadrático medio	1.579576
Media de respuesta	0.160694
Observaciones (o suma de pesos)	29

Falta de ajuste

Análisis de varianza

Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de los cuadrados	Razón F
Modelo	1	14.252844	14.2528	5.7124
Error	27	67.366661	2.4951	Prob > F
C. Total	28	81.619505		0.0241*

Estimaciones de los parámetros

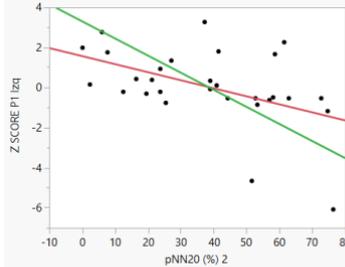
Término	Estimación	Estándar	Razón t	Prob > t
Constante del modelo	1.3725613	0.585773	2.34	0.0267*
pNN20 (%) 2	-0.031761	0.013289	-2.39	0.0241*

Regresión ortogonal

Variable	Media	Desviación estándar	Razón de varianzas	Correlación
pNN20 (%) 2	38.15548	22.4633	0.005777	-0.4179
Z SCORE N1 Izq	0.160694	1.707332		

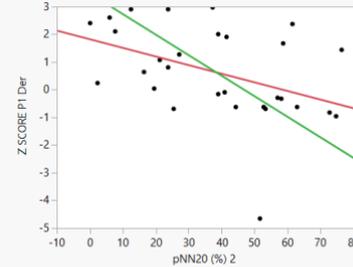
Constante	Pendiente	Límite de control inferior	Límite de control superior	Alfa
3.060716	-0.07601	-0.27543	-0.020971	0.05000

Ajuste bivalente de Z SCORE P1 Izq en función de pNN20 (%) 2



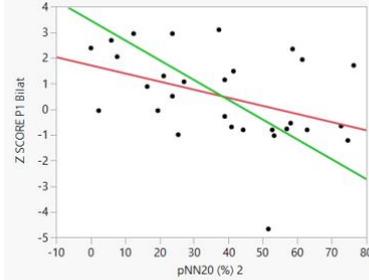
Ajuste lineal
 Razón de ajuste ortogonal = 0.007

Ajuste bivalente de Z SCORE P1 Der en función de pNN20 (%) 2



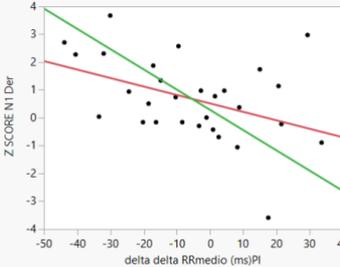
Ajuste lineal
 Razón de ajuste ortogonal = 0.006

Ajuste bivalente de Z SCORE P1 Bilat en función de pNN20 (%) 2



Ajuste lineal
 Grado de ajuste polinomial = 2
 Razón de ajuste ortogonal = 0.006

Ajuste bivalente de Z SCORE N1 Der en función de delta delta RRmedio (ms)PI



Ajuste lineal
 Razón de ajuste ortogonal = 0.005

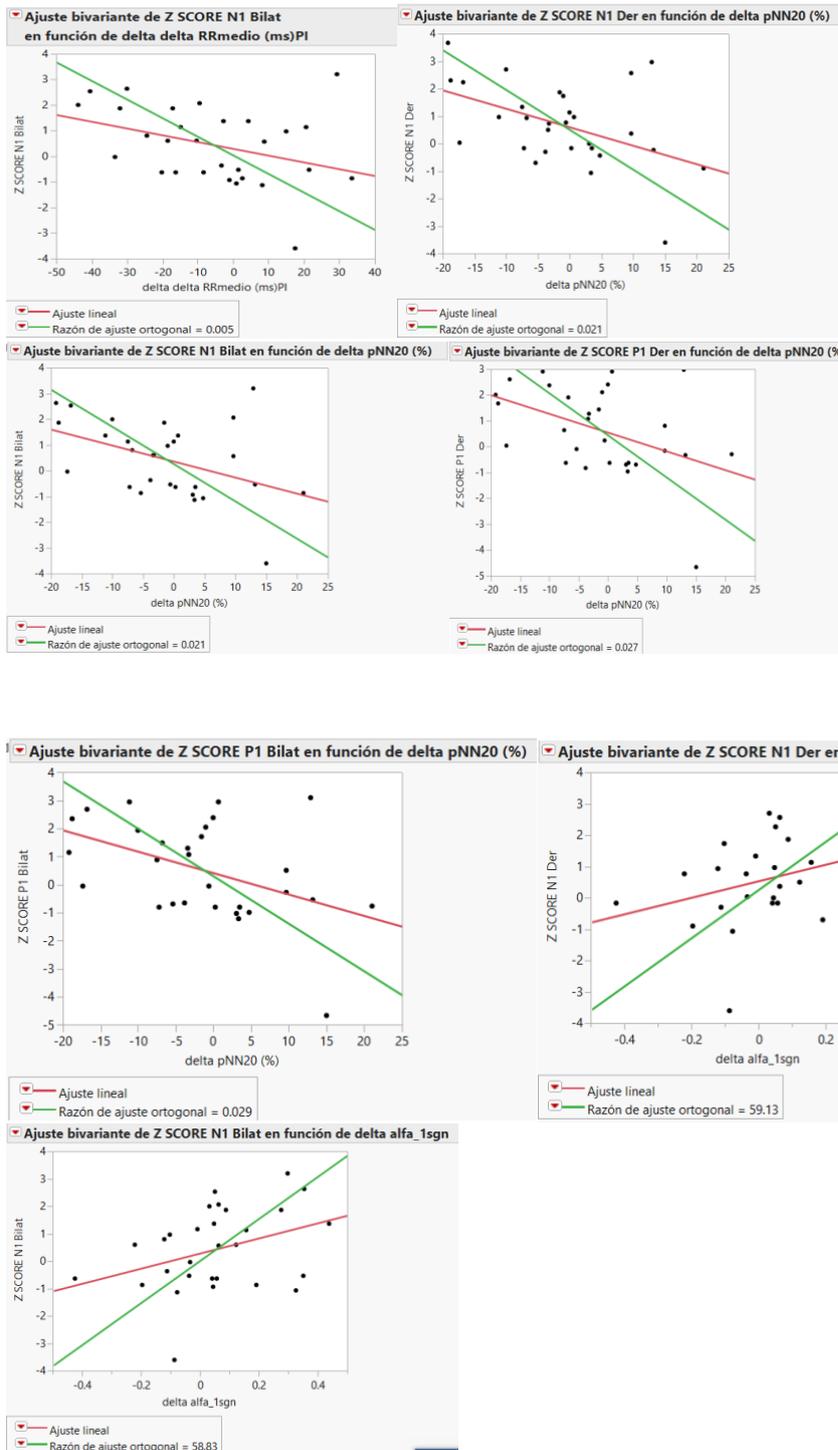


Tabla 11. Relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca ante los potenciales evocados auditivos

VFC VS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

VFC/ Localización	N/Normal	N/Prolongada/anormal	P	Cola derech	Cola izquier
RRmedio/ Dx global (ms)	21/551.939	7/603.756	0.0709		0.0355
Alfa_1 sgn/ Dx global	21/0.277607	7/0.137358	0.0511	0.0256	
RRmedioPI -Dx global (ms)	21/544.588	7/602.354	0.0509	0.0255	
RRmedio (ms) I.Lat Der C.H	22/550.954	6/616.003	0.0293		
RRmedio PI I.Lat Der C.H (ms)	22/540.905	6/625.488	0.0049		
DeltaRRmedio PI I.Lat Der C.H (ms)	22/-10.050	6/9.485	0.0384		
RRmedio III.Lat.Der.C.H (ms)	25/554.458	3/651.853	0.0126		
RRmedio PI III.Lat.Der.C.H (ms)	25/545.880	3/668.607	0.0017		
DeltaRRmedio III.Lat.Der.C.H (ms)	25/-8.578	3/16.753	0.0434		
RRmedio PI V.Lat.Der.C.H (ms)	25/551.594	3/620.990	0.0973	0.0486	
Delta pNN20- V. Lat.Der.C.H (ms)	25/-2.6953	3/8.6976	0.0714	0.0357	
Alfa_1 PI- I-III.Der.C.H	25/1.07310	3/1.45917	0.0384		
Alfa_1sgn PI I-III.Der.C.Ga	13/0.347253	15/0.233749	0.0485		
Delta alfa1seg I-III.Der.C.Ga	13/0.12295	15/-0.02461	0.0376		
Alfa_1 I.I-V.Der.C.G.	5/0.86562	23/1.09220	0.0944		0.0472
Delta alfa_1 I.I-V.Der.C.G.	5/0.36807	23/-0.00365	0.0010		
Delta pNN20 V.Lat.Izq.C.H. (%)	25/-0.174	3-12.315	0.0536		0.0268

Alfa1sgn- int.I-IIIzq CH	25/0.260613	3/0.091975	0.0973		0.0486
RRmedioPI III-V.Izq.C.G (ms)	25/551.244	3/623.907	0.0817	0.0408	
Delta.Alfa_1 III-V.Izq.C.G	25/0.0077	3/0.16342	0.0926/0.0411NP	0.0463	
Delta alfa_1sgn - III-V.Izq.C.G	25/0.06529	3/-0.13432	0.0851/0.0411		0.0426

Tabla 12. Correlación entre potenciales evocados auditivos vs variabilidad de la frecuencia cardíaca

ZSCOREPEA/VFC	CORRELACIÓN	P
H.1 LATENCIA/RRMEDIO	0.4468	0.0172
H. 1 LATENCIA/RRMEDIO PI	0.5203	0.0045

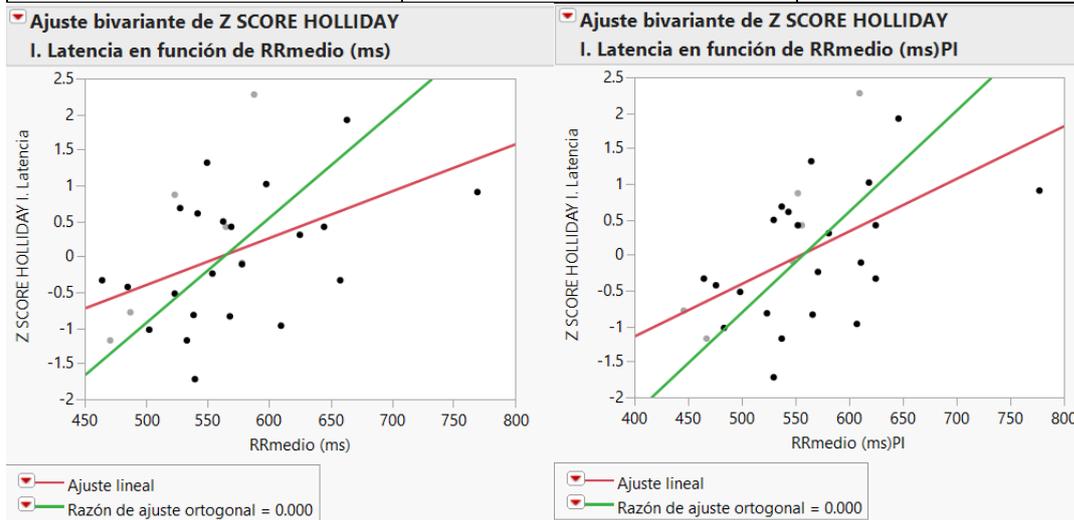


Tabla 13. Relación entre la prueba de desarrollo Bayle II y la variabilidad de la frecuencia cardíaca

BAYLEY 2 VS VFC

VFC	BAYLEY 2 DIVIDIDO EN TOTALES				
	PROMEDIO BAJO N 4	PROMEDIO N 14	P. ALTO N 6	P	
Alfa_1sgn	0.441629	0.227214	0.298086	0.0073	
SDNN 2 (ms)	69.0093	48.8889	33.1290	0.0930	
	BAYLEY 2 DIVIDIDO EN DOS				
	P. BAJO N 10	PROMEDIO N 13		P	
Alfa_1sgn	0.350259	0.225885		0.0223	
Del alfa_1sgn	0.14735	-0.06384		0.0069	
SDNN 2 (ms)	59.1546	39.5192		0.0757	Cola Der 0.0378
	Lenguaje				
Delta alfa_1 Div. en tres	P. BAJO N 9	PROMEDIO N 10	LIMITROFE N5	0.0228	
	-0.00391	-0.02892	0.27440		
Delta alfa_1 Div. en dos	N 11	N 12		0.0577	Cola Der 0.0289
	0.13881	-0.03832			
	Motor fino				
	P. BAJO N 9	PROMEDIO N 14			
RRmedio (ms)	508.561	567.499		0.0018	
RMSSD (ms)	20.0809	38.0289		0.0642/ NP 0.0322	Cola Izq 0.0321
pNN20	25.2694	44.7444		0.0222	
RRmedio PI (ms)	503.016	562.370		0.0028	
RMSSD 2 (ms)	19.8483	45.1573		0.0088	
pNN20 2 (%)	22.8797	44.4632		0.0090	
SDNN (ms)	30.8789	46.3112		0.0588	Col Izq 0.0294
SDNN 2 (ms)	32.5127	58.0487		0.0194	

TABAL 14. Relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la prueba DeGangi para determinar el riesgo para trastorno de la regulación.

VFC VS DG2

VFC	Media bajo	Media medio	Media alto	P	División por:
pNN20 (%)	10	12	10	0.0913	Suma de sensoriales
Alfa_1	10/1.21906	12/0.92791	10/0.98966	0.0415	Sensoriales
Alfa_1seg	10/0.356794	12/0.194334	10/0.211757	0.0279	Sensoriales
RMSSD (ms)	10/21.9447	12/48.3211	10/38.2713	0.0358	Sensoriales
pNN20 -2 (%)	10/23.9645	12/53.5503	10/36.6272	0.0038	Sensorial
Alfa_1-2	10/1.33994	12/0.97507	10/1.05496	0.0132	Sensorial
Delta Alfa_1seg 2	10	12	10	0.0971	Sensorial
Delta RR media PI (ms)	10/-15.174	12/4.303	10/-7.872	0.0622/0.05 NP	Sensoriales
Delta pNN20 (%)	10/-3.8282	12/4.1622	10/-4.7795	0.0459	Sensoriales
Nota: Nada en total de grados de afectación					

Anexo 9 Descripción de la población estudiada, con respecto a las alteraciones regulatorias, medidas con el instrumento de detección de riesgo para desarrollar trastorno de la regulación, DeGangi (primera detección).

Tabla1. Número de áreas afectadas del instrumento DeGangi por niño valorado.

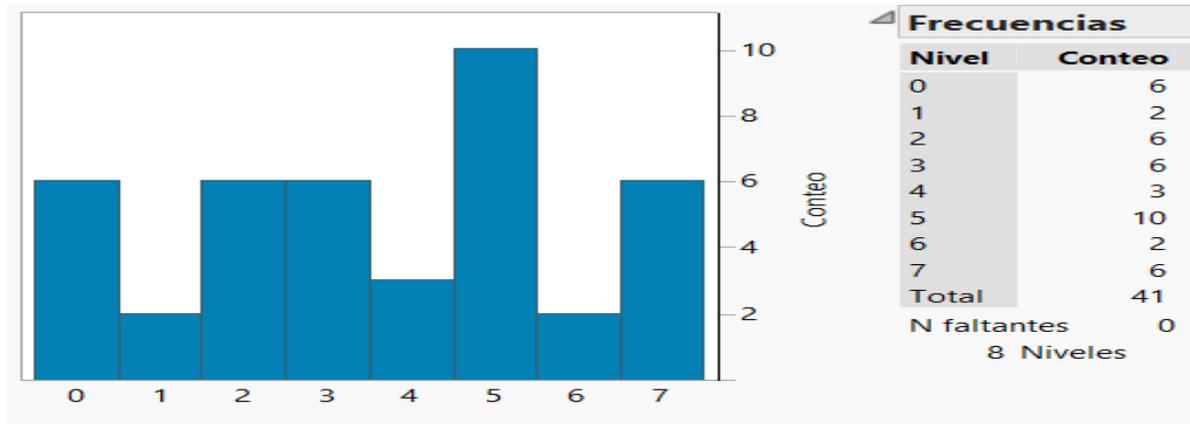
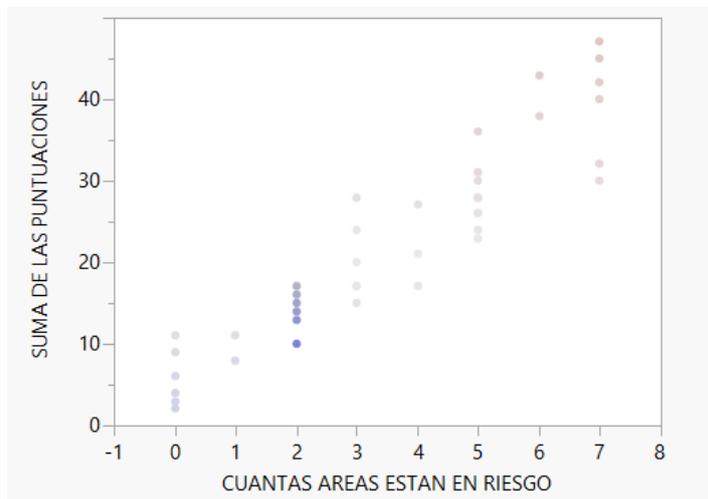


Tabla 1 del anexo 9. Donde “Y” representa el número de niños y “X” el número de áreas afectadas en el instrumento DeGangi (ya que este se divide en 9 áreas de regulación). Encontramos que ningún niño suma más de 7 áreas de riesgo para trastornos de la regulación y la suma de 5 áreas es la predominante.

Grafica 1 del anexo 9. Suma de puntuación directa por suma de areas afectadas en el instrumento DeGangi.



Ya que el instrumento DeGangi se divide en 9 áreas y el máximo de áreas afectadas por niño fueron 7, la distribución de las puntuaciones dadas por suma de áreas se

proyecta en la Gráfica 1, la cual muestra que se pueden compartir suma de puntuaciones sin tener necesariamente las mismas áreas afectadas como podemos observar entre las áreas de 3 a 5.

Anexo 10

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA PRESENCIA O NO DEL TRASTORNO DE LA REGULACIÓN (TR) Y DISAUTONOMICOS, EN EL TOTAL DE VALORACIONES NEUROLÓGICAS POR NIÑO.

La suma de signos neurológicos se analiza con un total de 383 valoraciones; sin embargo, en algunas valoraciones ciertos signos no son valorables y por lo tanto el tamaño de muestra “n” no es constante.

Grafica 2 del anexo 10. Suma de signos neurológicos en niños con y sin diagnóstico de TR.

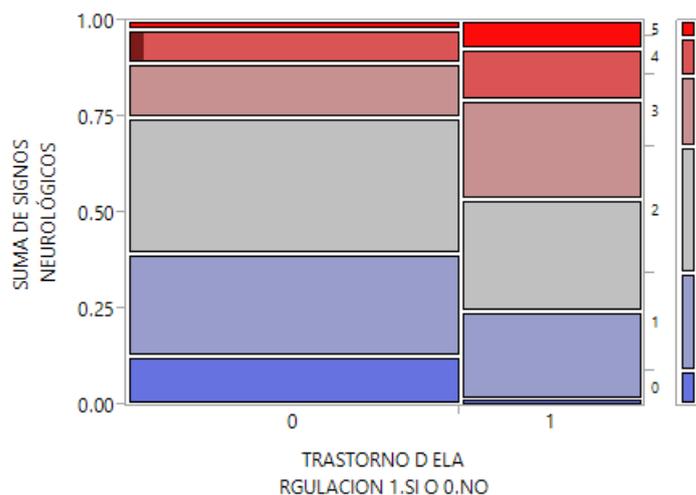


Tabla 2 del anexo 10. Suma de signos neurológicos en niños con y sin diagnóstico de TR.

		SUMA DE SIGNOS NEUROLÓGICOS						
		Conteo	0	1	2	3	4	
TRASTORNO D ELA RGULACION 1.SI O 0.NO	0	32	66	87	36	21	6	248
	% filas	12.90	26.61	35.08	14.52	8.47	2.42	
1	2	31	39	35	18	10	135	
	% filas	1.48	22.96	28.89	25.93	13.33	7.41	
	Total	34	97	126	71	39	16	383

Tanto en la gráfica 2, como en su correspondiente tabla, se observa la suma de signos neurológicos (alteraciones en el tono, signos de actividad refleja, signos de

piramidalismo, disautonomía y asimetrías) para el total de las valoraciones realizadas a los niños, donde el máximo numérico puede ser cinco en cualquiera de los dos panoramas: con o sin diagnóstico de TR. Llama la atención que a partir de la suma de tres signos la tendencia porcentual se inclina a los niños con diagnóstico de TR.

Gracias a que nuestra cohorte es seguida desde los primeros meses de vida, nos fue posible documentar para este trabajo cuáles son los tipos de trastorno regulatorio más frecuentes según el corte de edad en niños con antecedentes de disautonomía. Lo que nos permitió confirmar que la regulación, tanto autonómica como comportamental, siguen las líneas de maduración orgánica, mielinización y funcionalidad de las estructuras cerebrales.

De un total de 101 valoraciones para detectar trastornos regulatorios, se logró determinar cuáles eran los tipos más comunes según el grupo de edad. Y determinar si la presencia de antecedentes de disautonomía podía determinar el hecho de que presentaran trastornos regulatorios posteriores. Esto se logró al realizar de manera retrospectiva los análisis sobre los antecedentes de la cohorte.

Tabla 1 de Anexo 9. Clasificación por edades, de los tipos de trastorno regulatorio que pueden presentar los niños sin y con antecedentes de disautonomía, detectada antes de los tres meses de edad.

Edad en meses de presentación de trastorno regulatorio, sin y con antecedentes de disautonomía	Tipos de disautonomía						Total N
	Ausente N	Sensorial N	Motor N	Sueño N	Atención N	Autorregulación N	
8-11							
Sin antecedente de disautonomía	20	0	1	0	0	0	21
Con antecedente de disautonomía	5	0	4	1	0	3	13
12 a 15 meses							
Sin antecedente de disautonomía	19	0	0	0	0	0	19
Con antecedente de disautonomía	1	2	2	1	2	4	12
21 a 24 meses							
Sin antecedente de disautonomía	13	0	0	0	1	1	15
Con antecedente de disautonomía	0	2	2	0	2	4	10
32 a 36 meses							
Sin antecedente de disautonomía	5	0	0	0	0	0	5
Con antecedente de disautonomía	0	1	0	0	0	3	4

Los tipos de trastorno de regulación determinados para esta tabla se tomaron de los análisis históricos de nuestra cohorte, esto dentro de la valoración neurológica de seguimiento.

El predominio de los tipos de trastornos cambia según la edad. Así, para los niños menores de 12 meses los tipos motor y de autorregulación son los más comunes en ese orden; para el siguiente grupo de edad (de 12 a 15 meses) el trastorno de la autorregulación es el tipo más frecuente seguido del sensorial y motor. El tipo de disautonomía más frecuente para la edad de 21 a 24 meses es el de autorregulación, y este mismo es el que más se presenta junto con el tipo atención para los niños sin antecedentes de disautonomía. Es probable que aquellos que presentan trastorno de la regulación sin antecedente de disautonomía sea un trastorno por el tipo de crianza desorganizadora, la cual suele desencadenar alteraciones en la organización dada por el sistema reticular.

Anexo 11 Publicación electrónica

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.595309/full>



The Severity of Neurological Dysfunction in Preschool Children, Secondary to Damage Generated During the Perinatal Period, is Associated With a Pro-Inflammatory Pattern of Serum Molecules

OPEN ACCESS

Edited by:

Fabienne Briot,
The University of Sydney, Australia

Reviewed by:

Erica Costantini,
University of Studies G. d'Annunzio
Chieti and Pescara, Italy
Luca Pangrazzi,
University of Trento, Italy

***Correspondence:**

Rafael Bojalil
rafaelbojalil@gmail.com
Rolando Rivera-González
rolandorivera66@gmail.com

†Present address:

Rafael Bojalil,
Department of Health Care,
Universidad Autónoma Metropolitana-
Xochimilco, Mexico City, Mexico

†These authors share senior
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Multiple Sclerosis
and Neuroimmunology,
a section of the journal
Frontiers in Immunology

Received: 15 August 2020

Accepted: 11 December 2020

Published: 28 January 2021

Citation:

Madrid M, Brianza-Padilla M,
Echeverría JC, Rivera-González R and
Bojalil R (2021) The Severity of
Neurological Dysfunction in Preschool
Children, Secondary to Damage
Generated During the Perinatal Period,
is Associated With a Pro-Inflammatory
Pattern of Serum Molecules.
Front. Immunol. 11:595309.
doi: 10.3389/fimmu.2020.595309

Miriam Madrid¹, Malinalli Brianza-Padilla², Juan C. Echeverría³,
Rolando Rivera-González^{4*†} and Rafael Bojalil^{2*††}

¹ Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City, Mexico, ² Department of Immunology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico, ³ Department of Electric Engineering, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Mexico City, Mexico, ⁴ Neurodevelopment Monitoring Laboratory, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexico

Disorders in the child's neurological development caused by perinatal risks can lead to long-term altered neurological signs that begin at an early age and involve persistent functional disorders. Recent data suggest that tissue dysfunction, not just acute damage, may initiate or perpetuate an inflammatory response. The aim of this study was to find out if any neurological dysfunction in preschool children secondary to damage generated during the perinatal period is associated with the magnitude of perinatal risks and long-term modifications in the serum concentrations of inflammatory molecules. The participants, aged 1–4 years, were on neurodevelopmental follow-up and rehabilitation therapy from the first three months of life and had no acute disease data. We classified the children into three groups according to the importance of their perinatal risks: low, medium, and high. The results show that 1) the magnitude of perinatal risks correlated with the severity of neurological dysfunction; 2) the greatest changes in the concentrations of the molecules of the inflammatory process were associated with the most altered neurological signs. This suggests that persistent nervous system dysfunction keeps inflammatory responses active even in the absence of an acute process of infection or damage.

Keywords: perinatal risks, inflammation, sequelae, neurological signs, neurodevelopment

INTRODUCTION

A history of perinatal risks, from 22 weeks of gestation to 28 days after birth, increases the likelihood of persistent altered neurological signs initiated at an early age (1–3). For example, perinatal asphyxia in full-term infants is the leading cause of brain damage and neurological sequelae, responsible for motor, sensory, and cognitive disorders, with high individual, family, and social

costs (4, 5). Prematurity (6), infections (7), or endocrine disorders (8) can also have a negative impact on neurogenesis, neuronal migration, axon and dendrite formation, synaptogenesis, myelination, and regulation of specific neurotransmitters (7). Thus, knowledge of the impact of perinatal risks on neurological development allows us to focus on preventive measures and interventions needed to minimize sequelae: the earlier the intervention, the better the outcome (9, 10).

The impact of the perinatal risks explains the potential features of the disruptions in the child's neurodevelopment and the sequelae it entails (1). Normal function may be achieved if homeostatic adjustments to harmful conditions induced by perinatal risks meet the needs of the organs. If the body's resilience or interventional therapy compensate for a functional impairment, the subject will remain with a systemic functioning that, although forced, may even resemble normal functionality (11–13). However, perinatally acquired damage can cause a chronic neurophysiological disorder in which new parameters of functioning take place (14–17). These sequelae may be evident (e.g. motor or severe cognitive abnormalities) or not (e.g. inadequate responses to stimuli) (18), either way implying functional disarrays. Recent data suggest that tissue dysfunction, and not only acute damage, can act as an inflammatory trigger. Therefore, even when the primary harmful event has long since disappeared, a perpetual cycle of inflammation-dysfunction-inflammation may occur in the form of low-grade chronic inflammation or chronic para-inflammation (19, 20), with systemic repercussions (21–23). Furthermore, any abnormal condition that occurs in the structures of the central nervous system can alter not only its functioning, but also that of other structures that also participate in the response to different intrinsic or extrinsic challenges (24). Namely, the functioning of the vagus nerve, which has a regulatory activity on the inflammatory process (25–29). We hypothesized that the persistence of neurological signs, regulatory disorders, or motor syndromes could be reflected in different patterns of modifications of biomarkers of the inflammatory process.

Thus, the aim of this study was to find out if in preschool children both the magnitude of their perinatal risks and the presence and severity of the derived neurological dysfunctions are associated with long-term modifications in the serum concentrations of the molecules of the inflammatory process.

MATERIALS AND METHODS

This was an observational and cross-sectional study. It involved the measurement of neurological signs in 45 children aged 1 to 4 years. Specialists from the Neurodevelopment Laboratory at the Instituto Nacional de Pediatría (National Institute of Pediatrics) of Mexico City carried out the neurological examination within the follow-up of neurological development, which included the description and measurement of tone quality, pathological reflexes, pyramidal signs, asymmetries, and dysautonomia.

We carried out the evaluation by items that we recorded in a database. We followed all children from the first 3 months of life, and we performed the evaluations according to the follow-up protocol, every 3 months. All children came to our facility every 15 days for group interventions offered by highly qualified staff; if during follow-up the children's development was delayed or worsened, then we performed individual interventions every week until they were back on track. Children in our school-going cohorts maintain adequate functional standards to attend without special attention. All the children's parents or legal guardians signed an informed consent letter that was explained in detail. This letter described the number of blood samples needed, the measurements to be taken, and the use of all data collected. The letter also explained that participation was voluntary, as well as the possibility of withdrawing from the study at any time without consequences for their care. The research and ethics committees of the Instituto Nacional de Cardiología (National Heart Institute) approved the research protocol (# 17-1032).

Inclusion Criteria

All the children belonging to our cohorts who met the age parameter (1–4 years old) and who had their first neurodevelopmental evaluation and follow-up according to the Neurodevelopment Laboratory protocol. They had to be active Laboratory attendees as part of a cohort. Our cohorts included children with low, medium, and high perinatal risk of neurodevelopmental disorders. In the high-risk group, we included children who had had moderate perinatal asphyxia, with a stay in the intensive care unit, and follow-up by specialists until discharge. For moderate risk, we included children with perinatal factors such as prolonged expulsion periods or moderate prematurity; we also included children with a history of threatened preterm birth or children with congenital cardiac disorders who could be followed from home. None of them required extraordinary interventions to keep them alive, even if they had short stays in the intensive care unit. For the low risk children, it was not necessary for them to be in an intensive care unit, they had no congenital disorders and they were discharged from the hospital with their mother after birth (9).

Exclusion Criteria

All children with any genetic syndrome, with cerebral palsy or seizure syndrome, with any chronic disease that can cause prolonged inflammatory processes (such as cancer, asthma, and allergies). Major surgical procedures, fractures, or head trauma occurring within 6 months prior to blood sampling.

Elimination Criteria

Parents' decision to exclude their child from the protocol, accidents with associated inflammation, surgical procedures after the first evaluation.

Blood Sample Collection

We collected 5 to 10 ml of peripheral blood; then we separated the serum, made aliquots and froze them at -70C

until use. We collected all samples between February and March 2018. We asked parents to avoid giving their children any neurostimulator such as chocolate or coffee during the previous 24 h. We also asked them to give them a light breakfast consisting of a glass of milk and half a portion of fruit eaten 4h before the sample was taken. If we detected an acute disease, we postponed the appointment for two weeks. We were not able to obtain blood samples from all the children; thus, we report more neurological signs than inflammatory molecules.

Detection of the Molecules of the Inflammatory Process

Most of the protein molecules were measured by the Affymetrix by eBioscience *Human Inflammation Panel* (20 plex) multiplex system on a Luminex MAGPIX System (Luminex Corporation). The analytes and their detection ranges were: GM-CSF (18–73,300 pg/ml), IFN-gamma (11–11,075 pg/ml), TNF-alpha (6.98–28,600 pg/ml), IL-10 (2.49–10,200 pg/ml), IL-12p70 (6.67–6,825 pg/ml), IL-13 (2.59–10,600 pg/ml), IL-17A (2.27–9,300 pg/ml), IL-1beta (2.09–8,550 pg/ml), IL-4 (11–45,200 pg/ml), IL-6 (11–10,850 pg/ml), sICAM-1 (212–870,200 pg/ml), E-Selectin (250–255,500 pg/ml), P-Selectin (1,233–5,051,600 pg/ml), IFN-alpha (0.49–2,000 pg/ml), IL-1alpha (0.55–2,250 pg/ml), IL-8 (2.47–10,100 pg/ml), IP-10 (1.25–5,100 pg/ml), MCP-1 (1.15–4,700 pg/ml), MIP-1alpha (1.86–1,900 pg/ml), MIP-1beta (4.22–17,300 pg/ml).

We used ELISA kits to determine Resolvin D1 (RvD1, Cayman Chemical, assay range of 3.3–2,000 pg/ml and sensitivity approximately 15 pg/ml), Lipoxin A4 (LXA4, Cloud-Clone Corp. CEB452Ge, detection range 493.8–40,000 pg/ml, minimum detectable is typically less than 166.1 pg/ml), Leukotriene B4 (LTB4, R&D Systems KGE006B, sensitivity 10.9 and assay range 10.3–2,500 pg/ml), Annexin A1 (Cayman Chemical, 501550, range of 0.20–20 ng/ml, sensitivity 0.2 ng/ml and lower limit of detection 0.18 ng/ml).

Of all the measured molecules, only those with statistical significance were included in the results tables.

Statistics

We transformed the statistical data on the concentrations of inflammatory molecules into standardized values with a mean of 0 and a standard deviation of 1 to express them as Z-scores. Since we found no differences by age and sex, no adjustments were necessary for these variables. We compared perinatal risk and neurological signs variables with standardized values of the inflammatory molecules. We compared the means of more than two groups by the analysis of variance (ANOVA) and a *post hoc* Tukey-Kramer test. If the data did not meet the parameters of homogeneity of variance and normal distribution, non-parametric statistics were performed with the Wilcoxon test. Due to the sample size and the dispersion of the groups, we considered that the differences were significant when the probability of error was $p < 0.05$ and marginally significant when it was between 0.05 and < 0.1 . If the latter was the case, we additionally made univariate comparisons to assess significance.

RESULTS

Study Population

We studied a total of 45 children (20 female and 25 male) from 1 to 4 years old. For their follow-up we divided the children into three groups according to their perinatal risks: low, medium, and high, which were classified according to our charted instrument (9) placing 10, 11, and 24 children in the low, medium and high-risk groups, respectively. All children included in the high perinatal risk group had a history of perinatal asphyxia, all of them treated with 72 h hypothermia.

Alterations of Neurologic Signs in Preschool Children Varied According to the Magnitude of their Perinatal Risks Tone Alterations

About 60% of all the children had tone disorders. However, we found large differences between perinatal risk groups in the type and degree of tone alterations. Hypotonia, for example, was the most frequent disorder in all three groups but its proportion decreased as perinatal risk increased. The opposite occurred with hypertonia, which proportion increased in parallel with the magnitude of perinatal risk. Only in the high-risk group we found children with fluctuations in tone, which we consider severe due to its association with alterations in various neurological areas. Regarding the degree of tone

TABLE 1 | Neurological Signs in Preschool Children by Group of Perinatal Risks.

Neurological Signs	Perinatal Risks Groups		
	Low n (%)	Medium n (%)	High n (%)
<u>Alteration of tone</u>			
• No	4 (40%)	5 (45%)	10 (42%)
• Hypotonia	5 (50%)	4 (37%)	8 (33%)
• Hypertonia	1 (10%)	2 (18%)	5 (21%)
• Fluctuation	0	0	1 (4%)
<u>Degree</u>	5 (50%)	3 (28%)	10 (42%)
Mild	1 (10%)	2 (18%)	2 (8%)
Moderate	0	1 (9%)	2 (8%)
Severe			
<u>Pathological Reflex Activity</u>			
No	10 (100%)	9 (82%)	18 (75%)
Mild	0	2 (18%)	4 (17%)
Moderate	0	0	2 (8%)
<u>Pyramidal Reflex</u>			
No	10 (100%)	9 (82%)	21 (87%)
Discrete	0	2 (18%)	2 (9%)
Evident	0	0	1 (4%)
<u>Dysautonomia</u>			
No	4 (40%)	7 (64%)	7 (29%)
Emotional	6 (60%)	4 (36%)	15 (63%)
Fluctuating tone	0	0	1 (4%)
Sensorial	0	0	1 (4%)
<u>Degree</u>	1 (0%)	0	6 (24%)
Mild	4 (40%)	4 (36%)	8 (36%)
Moderate	1 (10%)	0	3 (11%)
Severe			
<u>Asymmetries</u>			
No	5 (50%)	7 (64%)	6 (25%)
Yes	5 (50%)	4 (36%)	18 (75%)

alterations, none of the low-risk children presented severe disorders, while almost 10% of the medium- and high-risk children did (Table 1).

Pathological Reflex Activity

Children with low perinatal risk showed no pathological reflex activity; the degree of alteration increased in the other two groups. Within the medium perinatal risk, about one fifth of this group had this sign to a mild degree; and children with this sign in high perinatal risk (about one-quarter) had a 2:1 distribution to mild and moderate degrees, respectively (Table 1).

Pyramidal Signs

No child with low perinatal risk presented pyramidal signs. Those who had them in the medium-risk group presented discrete pyramidal signs, and in the group of children with high-perinatal risk we found a 2:1 distribution of discrete and evident pyramidal signs, respectively (Table 1).

Dysautonomia

In the children with low and medium risks, the dysautonomia was in all cases of an emotional type. In high-risk children, one had fluctuation of the tone and another of a sensory type (Table 1).

Asymmetries

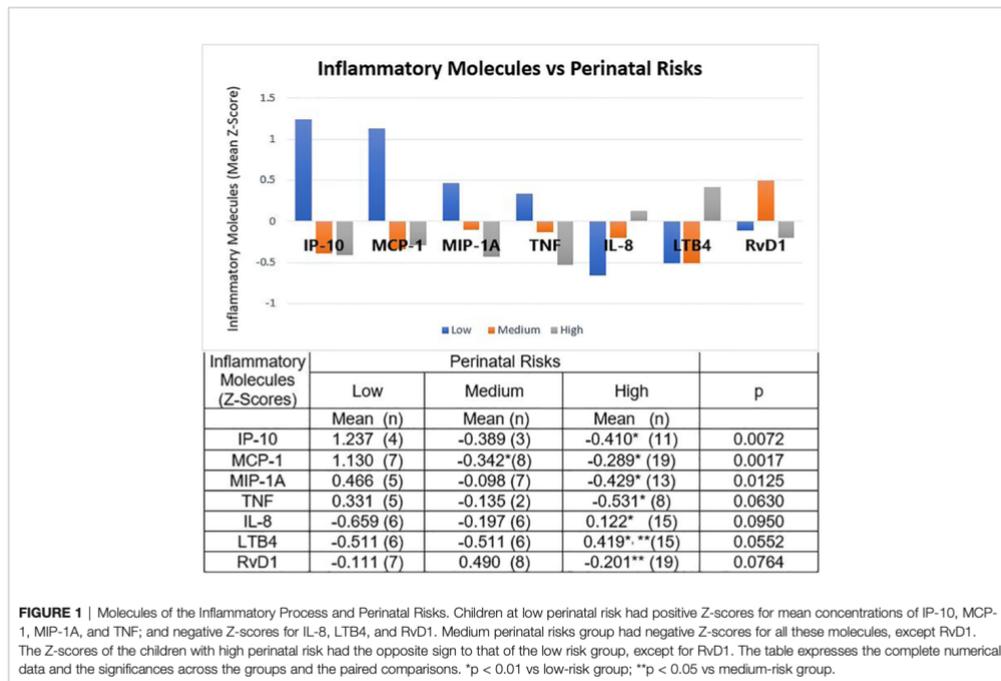
The group with the most frequent cases of asymmetries was the high-risk group. Notably, we found the least frequent cases of asymmetries in the medium risk group (Table 1).

The Molecules of the Inflammatory Process Varied According to the Magnitude of the Perinatal Risks

The Z-scores of the mean concentrations of IP-10, MCP-1, MIP-1A, and TNF were positive for the low risk group and negative for the other two groups, reaching a significance across the perinatal-risk groups for the first three, and marginal significance for TNF. In paired comparisons with the low-risk group, the medium-risk group had only significantly lower means of MCP-1; the high-risk group had significantly lower means of IP-10, MCP-1, MIP-1A, and TNF (Figure 1).

In contrast, Z-scores were negative for chemokine IL-8 and proinflammatory lipid mediator LTB4 for low and medium risk groups, and positive for the high-risk group, being marginally significant across the groups. Paired comparisons showed statistical significance for IL-8 between high- and low-risk, and for LTBA between high-risk and the other two groups.

The behavior of the resolution lipid mediator RvD1 was particular. For this molecule we found a positive Z-score for the medium risk group and negative Z-scores for the low- and



high-risk groups, with marginal significance across the groups. Paired comparisons showed significance when comparing the high-risk group with the medium-risk group (Figure 1).

The Molecules of the Inflammatory Process Varied According to the Type and Degree of Alterations of the Tone

We found a trend towards higher mean concentrations of GM-CSF, IL-8, IFN- α , IL-6, IL-17A, IL-18, and IL-10, when there were alterations of the tone compared to their absence. The trend for IFN- γ and RvD1 was the opposite; however, only IL-18 reached significance ($p < 0.0325$). (data not shown)

In the case of hypotonia vs hypertonia, the Z-scores of the means of GM-CSF, IL-6, IL-17A, IL-10, IL-8, IFN- α , and IFN- γ were all positive in the latter, and negative in the hypotonia, with the first four reaching statistical significance (Figure 2, panel A).

As for the degrees of tone alterations, the Z-scores were all negative for GM-CSF, IL-6, IL-17A, and RvD1 in the mild degree group, and all positive in the moderate degree group. In the severe degree group IL-6 and IL-17A were positive and GM-CSF and RvD1 negative. Across the groups we found significant differences for GM-CSF and IL-17A, and marginal significance for IL-6 and RvD1. In paired comparisons, GM-CSF, IL-6, and RvD1 concentrations were significantly higher in children with moderate impairment in tone than in those with mild impairment; IL-17A was significantly elevated in severe

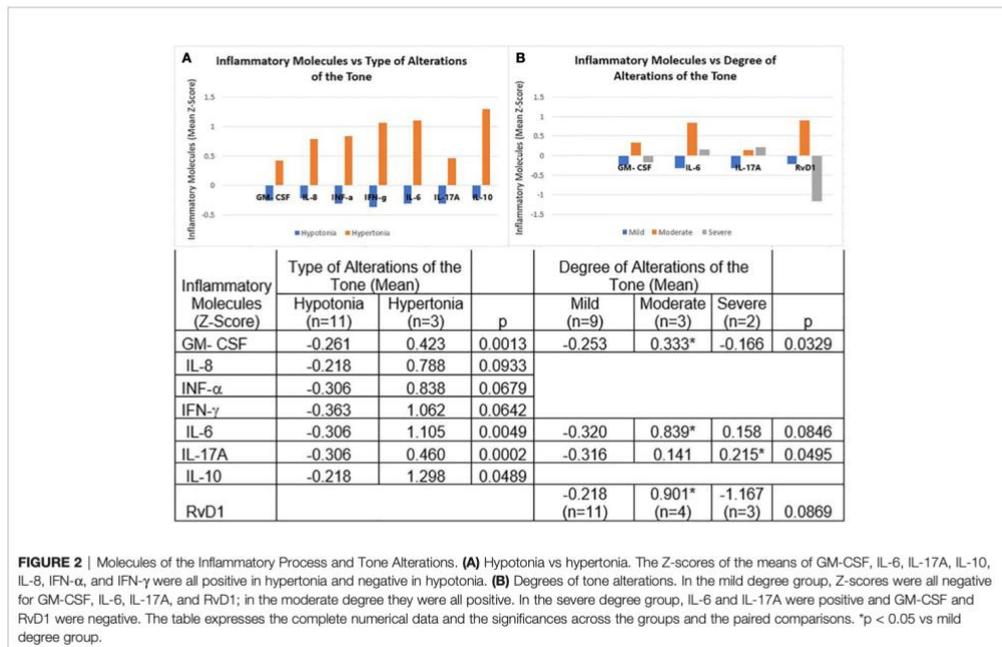
impairment in tone compared to mild impairment (Figure 2, panel B).

The Molecules of the Inflammatory Process Varied With the Presence of Asymmetries

We found a marginal significance towards a higher concentration of molecules related to the inflammatory response associated with innate immunity in children with asymmetries. These included adhesion molecules (sICAM), chemokines (MIP-1A, IL-8), growth factors (GM-CSF), and cytokines (IL-1 α , IL-6); we also found IL-13 (observed in later stages - adaptive immunity), and RvD1, the pro-resolving molecule, with marginal significance towards higher concentrations (data not shown).

The Molecules of the Inflammatory Process Varied According to the Presence and Degree of Pathological Reflex Activity

In children with pathological reflex activity we found positive Z-scores for the means of IFN- α , IL-1 α , MIP-1B, IL-4, and IL-13, in contrast to negative Z-scores for all these mediators in children without pathological reflex activity. As for the molecules expressed mainly during the early stages of inflammation and innate immunity, we found significantly elevated concentrations of IFN- α and those of IL-1 α and MIP-



1B with marginal significance. We also found significantly elevated the Th2-type cytokines IL-4 and IL-13, all of them compared to those without pathological reflex activity (Figure 3).

The only child with a moderate degree of pathological reflex activity had much higher concentrations of the aforementioned molecules than the mild-degree ones (Figure 3).

DISCUSSION

In the perinatal stage, the brain is critically vulnerable to a variety of biological and environmental factors that may interfere with the normal development of its structures and functionality. This implies that adequate and detailed perinatal surveillance and interventions will influence the outcome related to neurodevelopmental disorders (30–34). In this study, the various alterations of neurological signs in preschool children varied according to the magnitude of their perinatal risks. The greatest number and severity of neurological signs occurred in children with a high-risk perinatal history of asphyxia. In contrast, as expected, children with low-perinatal risks achieved better neural maturation. For example, in the high-risk group some

children presented sensory dysautonomia or fluctuating tone (8%), pathological reflex activity (8%), or evident pyramidal signs (4%), contrasting to none in the other two groups. This possibly reflects incorrect functioning of structures such as the brain stem, limbic system and hypothalamus (24), or damage to the pyramidal pathway (35). Similarly, high-risk (8%) and medium-risk (9%) children had severe alterations in tone. This could reflect an inadequate functioning of the upper motor neuron and its interaction with the cerebellum. The latter because of its influence on the medial descending system involved in the regulation of muscle tone, posture, spinal reflexes, balance, and the execution of fine movements (36–38). Asymmetry in childhood is a clinical picture involving posture, function, and movements. Although the etiologies of asymmetries are usually of biological origin, many of them are related to environmental and upbringing factors (39). Asymmetries occurred in large numbers in all the perinatal risk groups: half of the low-risk group, a third of the medium-risk group, and three quarters of the high-risk group. One possible explanation for this finding could be the very low formal education of the parents of the children in our cohorts. The fact that the medium-risk children received the same therapeutic interventions as high-risk children may explain their better performance.

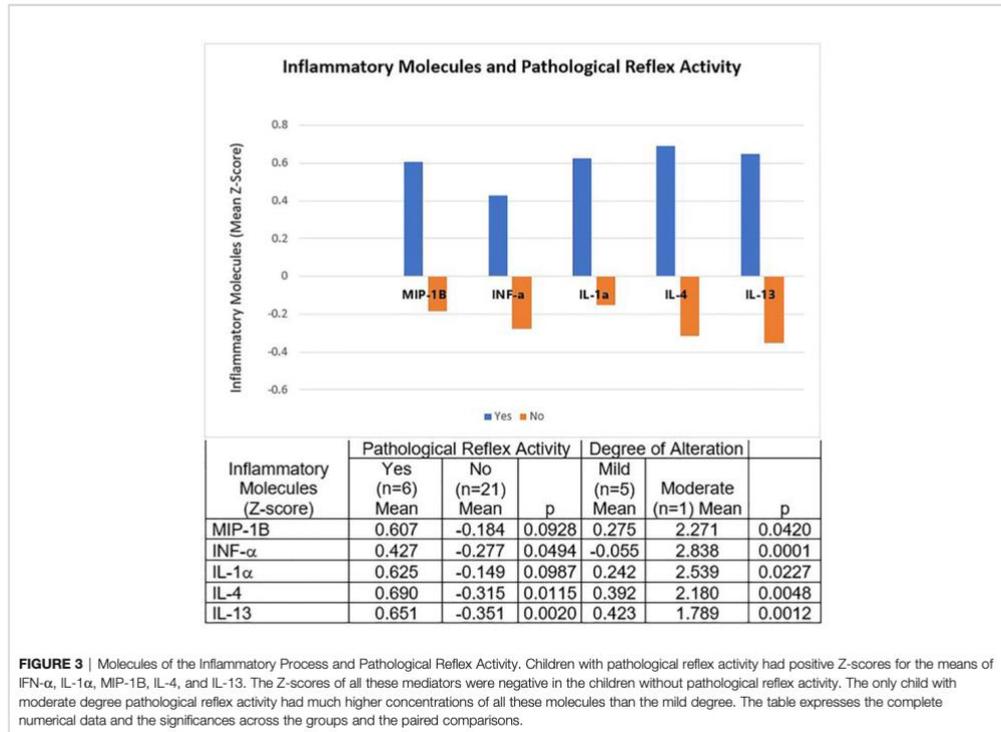


FIGURE 3 | Molecules of the Inflammatory Process and Pathological Reflex Activity. Children with pathological reflex activity had positive Z-scores for the means of INF-α, IL-1α, MIP-1B, IL-4, and IL-13. The Z-scores of all these mediators were negative in the children without pathological reflex activity. The only child with moderate degree pathological reflex activity had much higher concentrations of all these molecules than the mild degree. The table expresses the complete numerical data and the significances across the groups and the paired comparisons.

Consistent with our hypothesis, we found that the most altered neurological signs were associated with the greatest changes in the serum concentrations of the molecules of the inflammatory process. These findings are also consistent with the postulate that inflammation results not only from the presence of microorganisms or acute tissue damage, but also from its modified functions (23). Furthermore, an inflammatory state could reinforce the dysfunction, perpetuating the process. Thus, whatever the cause of the altered function, if not corrected, it can lead to chronic inflammation and eventually to systemic repercussions (40–42). Perinatal hypoxia and other perinatal risks leading to sequelae could be a good example of this phenomenon.

It has been documented that cytokine producing cells express receptors for neurotransmitters, which makes the inflammatory response subject to nervous system modulation (18). In parallel, local or peripheral concentrations of cytokines can influence the responses of the central nervous system (26). Thus, it is conceivable that a chronic dysfunction of the central nervous system may modify the parameters of the inflammatory response and, in turn, that a chronic inflammatory response, even if subtle, may influence the functioning of the central nervous system. In this work, when we assessed the molecules of the inflammatory process according to the magnitude of the perinatal risk, we found that preschool children with high perinatal risk had higher concentrations of chemokine IL8 (CXCL8) than children with low risk. These same children had lower concentrations of the chemokines IP-10, MCP-1, and MIP-1A, and the pro-inflammatory cytokine TNF than the children at low risk. We would like to draw special attention to lipid mediators. In high-risk children we found high concentrations of LTB4, a pro-inflammatory molecule that originates from arachidonic acid. This lipid mediator also participates in the induction of hyperalgesia (43) with the participation of neutrophils (44), which are attracted and activated by IL-8 and LTB4. In sharp contrast, we found that the pro-resolving lipid mediator RvD1 was elevated in the medium risk group reaching significance when compared to the high-risk group, as if the resolution and repair mechanisms were active in mild conditions but exhausted when the damage is deep (40). These data suggest long-lasting molecular effects of perinatal risks, despite successful neurodevelopmental interventions.

We also assessed the molecules of the inflammatory process by the presence and severity of different neurological signs (tone disorders, asymmetries, and pathological reflex activity), regardless of the magnitude of perinatal risks. We found that a dysfunctional nervous system was associated with an active production of inflammatory mediators, manifested in a differential presence of molecules from both the proinflammatory and the anti-inflammatory/pro-resolving phases. Notably, we found some differences in the profiles of these molecules when comparing the presence or absence of a given neurological sign; nonetheless, the most acute differences were found when evaluating the actual severity of the sign.

Regarding tone disorders, we found significantly higher levels of proinflammatory mediators (GM-CSF, IL-6, and IL-17A), and the anti-inflammatory IL10, in children with hypertonia than in

those with hypotonia. Children with moderate severity of tone disorders had higher concentrations of IL-6 and RvD1 than children with severe disorders, the most striking finding being that the pro-resolving molecule had very low concentrations in the latter, which resembles the results of children with higher perinatal risks. During inflammation, the signaling pathway activated by prostaglandins (PGE2 and PGD2) initiates the transcription of the enzyme 15-Lipoxygenase, necessary for the generation of lipoxins, as well as resolvins and protectins, as a signal to initiate the resolution of inflammation (45). However, as an effect of chronic low-grade inflammation, it is likely that the stimuli for resolvins production are overwhelming and therefore their production declines, or that the excessive consumption of these lipid mediators exceeds their production.

A disorder in the organization of reflex activity is evidence of an inappropriate maturation of brain structures and responses to different stimuli (7). Our findings show that this disorder may also be associated with high concentrations of various mediators of the immune/inflammatory response, some observed in its early phases (INF- α , IL-1 α , and MIP-1B), and others observed later (IL-4, IL-13). The concentrations of these molecules were significantly higher in children with a moderate alteration in their reflexes compared to a mild alteration. The autonomic nervous system links the immune activity and the nervous system. The efference of the sympathetic and parasympathetic nerves innervate lymphoid tissues such as the thymus, bone marrow, spleen, lymph nodes, and the gut associated lymphoid tissue. This may explain the mechanisms by which altered pathological reflex activity does not mitigate the formation of inflammatory molecules (46).

Asymmetries occur in a large part of the population because, although they may be of organic origin, they are also determined, as mentioned, by upbringing and other external factors. Thus, one explanation for the marginally significant inflammatory activity found here in children with asymmetries could be that this sign is not necessarily fully explained by damage of perinatal origin.

Further studies are granted to reinforce our findings, consistent with the postulation that tissue dysfunction generates a subclinical inflammatory response that often goes unnoticed. This would be part of a complex network of stress responses that, due to the impossibility of achieving a return to the original parameters of functioning, adjusts its functioning to adapt to the new conditions (a new homeorhetic state). We consider that it is mandatory to deepen the knowledge of the link between cognitive sequelae and a permanent low-grade activity of the inflammatory process. Mainly because this type of inflammation is related to the onset of several chronic-degenerative diseases and is evidence of chronic tissue stress conditions that limit the optimal development of the brain (47). Our next step is to focus on studying whether autonomic alterations of a vegetative type can also be related to chronic low-grade inflammation and whether changes in inflammatory molecules can be associated with the extent and location of perinatal damage assessed by CT imaging and neurophysiological studies.

Our study has some limitations, the first being related to the number of children studied. We classified our children in three

groups depending on the magnitude of their perinatal risks and further divided them by the degree of neurological impairment, thus having very few cases for some analyses. Another limitation is the method used to determine the concentrations of the lipid mediators. The gold-standard is liquid chromatography coupled to mass spectrometry, and we used ELISA kits. Our children, however, have a detailed and well-documented follow-up and receive therapeutic interventions from a highly specialized multidisciplinary team.

CONCLUSIONS

Consistent with our hypothesis, neurological signs that persist in preschool children with a history of perinatal risks were associated with modified patterns of serum molecules of the inflammatory process. Pro-inflammatory patterns were seen related to the presence and increased degree of clinical expression of the neurological dysfunction. These findings support the suggestion that persistent nervous system dysfunction may keep inflammatory responses active. This may happen even in the absence of an acute infection or damage process, and despite clinically successful neurodevelopmental interventions.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

REFERENCES

1. Secretaría de Salud. *NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida*. Mexico: Diario Oficial de la Federación (DOF) (2016).
2. World Health Organization. *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision)*. (2018). Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
3. Moxon SG, Ruysen H, Kerber KJ, Amouzou A, Fournier S, Grove J, et al. Count every newborn; a measurement improvement roadmap for coverage data. *BMC Pregnancy Childbirth* (2015) 15(2):1–23. doi: 10.1186/1471-2393-15-S2-S8
4. Delfino A, Weinberger M, Delucchi G, Campo S, Bargueño M, Filgueira L, et al. Seguimiento de recién nacidos con asfisia perinatal. *Arch Pediatr Urug* (2010) 81(2):73–7.
5. Ramírez BY, Novoa GM. Estudio neuropsicológico en niños de 6 años con antecedente de hipoxia perinatal. *Arch Neurocién* (2008) 13(3):162–9. <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2008/ane083c.pdf>.
6. Feldman R. The development of regulatory functions from birth to 5 years: insights from premature infants. *Child Dev* (2009) 80(2):544–61. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01278.x
7. Medina A, Kahn I, Muñoz H, Leyva J, Moreno J, Vega SM. Child neurodevelopment: normal characteristics and warning signs in children under five years. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* (2015) 32(3):565–73.
8. Arreola G, Barrera R, Jiménez R, Ramírez M, Segura E, Granados M, et al. Neurodesarrollo en infantes con antecedente de hipotiroidismo congénito. *Perinatol Reprod Hum* (2005) 19(3–4):141–51.
9. Rivera R, Sánchez C, Zapoteco J, Figueroa M, Madrid M. *Nutrición materno infantil, evaluación integral del neurodesarrollo*. Madrid, España: Ergon (2020).

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comisión de Investigación y Comité de Ética. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MM, JE, RR-G, and RB contributed to conception and design of the study. MM and MB-P performed laboratory analyses and interpretation of results. MM, RR-G, and RB organized the database and performed the statistical analysis. MM and RB wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

MM has received a scholarship from the National Council of Science and Technology (CONACyT), Mexico.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Valentin Jiménez-Rojas for technical assistance, and Joseph and David Bobak for English revision.

10. Papousek M. Resilience, Strengths and Regulatory Capacities: Hidden Resources in Developmental Disorders of Infant Mental Health. *Infant Ment Health J* (2011) 32(1):29–46. doi: 10.1002/imhj.20282
11. Edmond K. Improving Neurodevelopmental Care for Young Children in Primary Care Services. *J Trop Pediatr* (2016) 62(2):83–5. doi: 10.1093/tropej/fmw018
12. Grijalba-Uche M, Echarte LE. Homeostasis y representaciones intelectuales: una aproximación a la conducta moral desde la teoría de la emoción de Antonio Damasio. *Pers Bioét* (2015) 19(1):80–98. doi: 10.5294/pebi.2015.19.1.7
13. Sánchez C, Rivera R, Correa A, Figueroa M, Sierra A, Izazola SC. El desarrollo del niño hasta los 12 meses. Orientaciones al pediatra para su vigilancia con la familia. *Acta Pediatr Mex* (2015) 36(6):480–96.
14. Torres P, Granados DE. Factores de riesgo perinatal, signos neurológicos blandos y lenguaje en edad preescolar. *Enf Neurol (Mex)* (2013) 12(3):128–33.
15. Patankar VC, Sangle JP, Shah HR, Dave M, Kamath RM. Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J Psychiatry* (2012) 54(2):159–65. doi: 10.4103/0019-5545.99540
16. Alvarado G, Sánchez M, Mandujano M. *Evaluación del neurodesarrollo del neonato*. Mexico City, Mexico: Universidad Autónoma Metropolitana (2010).
17. Vargas-García C. *Sistema de detección y evaluación de riesgo perinatal*. México: Centro de Investigación Materno Infantil CIMIGen (2007).
18. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci* (2017) 20(2):156–66. doi: 10.1038/nn.4477
19. Gold PW, Licinio J, Pavlatou MG. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR- γ systems. *Mol Psychiatry* (2013) 18(2):154–65. doi: 10.1038/mp.2012.167

20. Okin D, Medzhitov R. Evolution of Inflammatory Diseases. *Curr Biol* (2012) 22(17):R733–40. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.029
21. Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol* (2015) 98(5):713–25. doi: 10.1189/jlb.3R10615-239R
22. Lasry A, Aran D, Butte AJ, Ben-Neriah Y. Cancer Cell–Autonomous Parainflammation Mimics Immune Cell Infiltration. *Cancer Res* (2017) 77(14):3740–4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3383
23. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* (2008) 454(7203):428–35. doi: 10.1038/nature07201
24. Geva R, Feldman R. A neurobiological model for the effects of early brainstem functioning on the development of behavior and emotion regulation in infants: implications for prenatal and perinatal risk. *J Child Psychol Psychiatry* (2008) 49(10):1031–41. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01918.x
25. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, et al. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2007) 293(4):H2254–61. doi: 10.1152/ajpheart.00490.2007
26. Hernández ME, Becerril LE, Alvarez L, Pavón-Romero L. Vías de neuroinmunomodulación: Primera parte. *Salud Ment* (2007) 30(6):13–9.
27. De la Cruz D, Calleja J, Rangel E, Morales G, Aguirre L. Vagotomía y respuesta inmune. *Arch Neurocienc (Mex)* (2011) 16(4):209–15.
28. Porges SW. *La teoría polivagal: Fundamentos neurofisiológicos de las emociones, el apego, la comunicación y la autorregulación*. Malaga, España: Pleyades (2017).
29. Dipietro JA, Porges SW. Vagal Responsiveness to Gavage Feeding as an Index of Preterm Status. *Pediatr Res* (1991) 29(3):231–6. doi: 10.1203/00006450-199103000-00003
30. Vericat A, Orden AB. Riesgo neurológico en el niño de mediano riesgo neonatal. *Acta Pediatr Mex* (2017) 38(4):255–66. doi: 10.18233/APM38No4pp255-2661434
31. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* (2000) 5(1):3–16. doi: 10.1053/siny.1999.0112
32. Diaz R, Barba F. Estrés prenatal y sus efectos sobre el neurodesarrollo. *Rev Méd Clin Las Condes* (2016) 27(4):441–6. doi: 10.1016/j.rmcl.2016.07.005
33. Romero G, Méndez I, Tello A, Torner CA. Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal. *Arch Neurocienc (Mex DF)* (2004) 9(3):143–50.
34. Fernandez S, Gutierrez G, Viguri R. Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* (2012) 69(2):144–8.
35. Gómez-López S, Jaimes VH, Palencia CM, Hernández M, Guerrero A. Parálisis cerebral infantil. *Arch Venez Puer Ped* (2013) 76(1):30–9.
36. Evans SH, Cameron MW, Burton JM. Hypertonia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* (2017) 47(7):161–6. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.06.005
37. Sparks SE. Neonatal Hypotonia. *Clin Perinatol* (2015) 42(2):363–71. doi: 10.1016/j.clp.2015.02.008
38. López-Antúnez M. *Anatomía funcional del sistema nervioso*. Limusa: México (2000) p. 437–65.
39. Nuysink J, van Haastert IC, Takken T, Helders PJM. Symptomatic asymmetry in the first six months of life: differential diagnosis. *Eur J Pediatr* (2008) 167(6):613–9. doi: 10.1007/s00431-008-0686-1
40. Andersson U, Tracey KJ. Reflex Principles of Immunological Homeostasis. *Annu Rev Immunol* (2012) 30(1):313–35. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029
41. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* (2010) 140(6):871–82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029
42. Bojalil R, Amezúa L, Massó F. Cap. 6 Inflamación. In: L Pavón, M Jiménez, ME y Garcés, editors. *Inmunología Molecular, Celular y Traslacional*. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins (2016). p. 106–31.
43. Okubo M, Yamanaka H, Kobayashi K, Noguchi K. Leukotriene synthases and the receptors induced by peripheral nerve injury in the spinal cord contribute to the generation of neuropathic pain. *Glia* (2010) 58(5):599–610. doi: 10.1002/glia.20948
44. Wedmore CV, Williams TJ. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. *Nature* (1981) 289(5799):646–50. doi: 10.1038/289646a0
45. Cervantes-Villagrana RV, Cervantes-Villagrana AR, Presno-Bernal JM. Signaling mechanisms involved in the resolution of inflammation. *Gac Med Mex* (2014) 150(5):440–9.
46. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol* (2004) 5(6):575–81. doi: 10.1038/mi1078
47. National Scientific Council on the Developing Child. *Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper 3. Updated Edition*. USA: Harvard University (2005/2014). Available at: <http://www.developingchild.harvard.edu>.

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Madrid, Brianza-Padilla, Echeverría, Rivera-González and Bojalil. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

11. Glosario

AA: Ácido araquidónico.

ACh: Acetilcolina.

ACTH: Adrenocorticotropina.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AP: Área postrema.

ASR: Arritmia sinusal respiratoria.

ATP: Adenosín trifosfato.

CXC: Quimiocinas.

DAMP: Patrones moleculares asociados a daño.

DHA: Docosahexaenoico.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DMN: Núcleo motor dorsal del vago.

DVC: Complejo dorsal vagal.

EET: Epoxieicosatetraenoico.

EPA: Eicosapentaenoico.

FC: Frecuencia cardíaca.

GDNF: Factor neurotrófico derivado de células gliales.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.

HF: Alta frecuencia.

HIF-1: Factor inducido por la hipoxia.

HPA: Hipotalámico-pituitario-adrenal.

IFN: Interferón.

IL: Interleucina.

INP: Instituto Nacional de Pediatría.

LF: Baja frecuencia.

LSN: Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo.

LTB4: Leucotrieno B4.

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1.

MIP: Proteínas inflamatorias de macrófagos.
MMPs: Metaloproteinasas de matriz.
NA: Noradrenalina.
NF: Factor de transcripción.
NPV: Núcleo paraventricular.
NTS: Núcleo del tracto solitario.
PAF: Factor activador de plaquetas.
PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos.
PCR: Proteína C reactiva.
PEV: Potenciales evocados visuales.
PG: Prostaglandinas.
PMN: polimorfonucleares.
RvD1: Resolvina D1.
RvE1: Resolvina E1.
sICAM-1: Moléculas de adhesión intercelular-1 solubles.
SNC: Sistema nervioso central.
SNP: Sistema nervioso parasimpático.
SNS: Sistema nervioso simpático.
TGF β : Factor de crecimiento transformante beta.
Th2: Linfocitos cooperadores tipo 2.
TNF: Factor de necrosis tumoral.
TR: Trastorno de la regulación.
TX: Tromboxanos.
VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca.
VLF: Muy baja frecuencia.