



**CINCCO**  
Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS COGNITIVAS

EXPLICACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DEL PATRÓN ESTACIONARIO EN EEG's DE  
LACTANTES SANOS Y PREMATUROS

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRA EN CIENCIAS  
COGNITIVAS

PRESENTA:

Lic. Nelsiyamid Gersaley López Guerrero

Director de Tesis: Dr. Markus Franziskus Müller Bender.

Comité tutorial: Dra. Gloria N. AVECILLA RAMÍREZ

Dra. Cintli Carolina Carbajal Valenzuela

Dr. Arlex Oscar Marín García

Dr. Jorge Hermsillo Valadez

Cuernavaca, Morelos

mayo, 2019.

# ———— Agradecimientos ————

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>5</b>
2.1. Neurodesarrollo . . . . .	5
2.1.1. Neuronas y circuitos neuronales . . . . .	6
2.2. Daño cerebral por Leucomalacia Periventricular (LPV) . . . . .	10
2.3. Indicadores electrofisiológicos de la percepción fonética en lactantes con riesgo de trastornos del lenguaje. . . . .	16
2.3.1. Estímulos . . . . .	16
2.3.2. Resultados . . . . .	18
2.4. Análisis con potencia inducida . . . . .	21
<b>3. Marco Teórico</b>	<b>25</b>
<b>4. Planteamiento del Problema</b>	<b>33</b>
4.1. Metodología . . . . .	34
4.1.1. Adquisición de datos . . . . .	34
4.1.2. Sujetos . . . . .	35
4.1.3. Registros de EEG . . . . .	35
4.2. Propuesta de análisis . . . . .	37
4.2.1. Pre- procesamiento . . . . .	37

4.2.2. Patrón Estacionario . . . . .	39
<b>5. Resultados</b>	<b>41</b>
5.1. Patrón Estacionario . . . . .	41
5.1.1. Patrón estacionario grupal por banda . . . . .	56
5.1.2. Patrón estacionario global por banda . . . . .	58
5.2. Desviaciones al patrón estacionario grupal . . . . .	60
5.2.1. Desviaciones intra e inter grupales . . . . .	65
5.2.2. Desviaciones por condición intergrupales . . . . .	68
5.3. Estructura del patrón estacionario . . . . .	69
<b>6. Discusión</b>	<b>71</b>
6.1. Perspectivas a futuro . . . . .	73
<b>Bibliografía</b>	<b>75</b>

# Índice de figuras

2.1. Visículas del Sistema Nervioso Central (SNC) durante el desarrollo y sus derivados en el SNC adulto. Tomado de Stuart Ira Fox (2017). . . . .	6
2.2. Cronología de los principales eventos en el desarrollo del cerebro. Este diagrama representa el desarrollo cerebral que comienza con la neurulación y continúa con la migración neuronal, la sinaptogénesis, la poda, la mielinización y el adelgazamiento cortical. Modificado de Tau et al., 2010. . . . .	8
2.3. Representación esquemática de la sección coronal del cerebro con los componentes focales y difusos de la LPV que se muestra en un hemisferio y el suministro vascular cerebral en el otro hemisferio. El componente necrótico focal de la LPV está representado por los círculos negros y el componente difuso específico de oligodendrocitos, en el área sombreada. Se muestran las arterias penetrantes largas y cortas suministran el aporte sanguíneo a la materia blanca. Modificado de Volpe (2001). . . . .	11

2.4. Lesiones en la materia blanca. RM estructural ponderadas en T2 con las medidas volumétricas de los ventrículos laterales (en azul) a edad equivalente a término (TEA) o casi a término. A) RM normal en el (TEA). Recién nacido sano a las 41 semanas de edad con IRM normal: ausencia de anomalías quísticas, volumen y tamaño del cuerpo caloso (flecha amarilla en el panel superior) y ventrículos laterales son normales, mielinización del cuerpo caloso, extremidad posterior de la cápsula interna (PLIC); la flecha amarilla en el panel superior) y la corona radiata correspondiente a la edad y la señal de la sustancia blanca cerebral y el volumen son normales. B) Lesión leve en la materia blanca a casi TEA. Lactante prematuro (nacido a las 28 semanas de gestación) a las 43 semanas de edad con materia blanca difusa leve: ausencia de anomalías quísticas, adelgazamiento parcial del cuerpo caloso (flechas amarillas en el panel superior e inferior), ventrículos laterales dilatados leves, PLIC con retraso de la mielinización y anomalías de la señal focal en relación con lesiones puntiformes de la materia blanca (flechas naranjas en el panel superior), probablemente asociadas con etiología hemorrágica y congestión de las venas medulares. C) Lesión en la materia blanca de moderada a severa en TEA. Bebé prematuro (nacido a las 29 semanas de gestación) a las 41 semanas de edad con daño en la materia blanca quística: presencia bilateral de quistes múltiples (la reconstrucción 3D y la medición volumétrica correspondiente están en amarillo en el panel superior), adelgazamiento global del cuerpo caloso (flecha naranja en la parte superior panel y flechas amarillas en el panel inferior), ventrículos laterales dilatados, demora de mielinización severa, anomalías de señal difusas y extensas, pérdida de materia blanca (flecha de doble dirección en el panel superior), surcos prominentes cerca de los ventrículos (flecha naranja en el panel superior) y comunicación entre quiste pequeño y ventrículo lateral izquierdo (flecha amarilla en el panel superior). Las características de la última resonancia magnética estructural son compatibles con la PVL quística. Imágenes en convención radiológica. Modificado de

2.5. Ejemplo de la presentación de los estímulos fonéticos. Tesis Avecilla (2012). Reimpreso con permiso. . . . .	17
2.6. Ejemplo de la presentación de los estímulos acústicos. Tesis Avecilla (2012). Reimpreso con permiso. . . . .	17
2.7. PREs promedio comparando el grupo control con el grupo LPV. En A se muestran las respuestas ante sílabas y en B las respuestas ante tonos. Recuperado de Avecilla et al. (2010). Reimpreso con permiso. . . . .	18
2.8. PREs promedio en respuesta a la discriminación. En A se muestran las respuestas de discriminación fonética en el grupo control. En B, la misma discriminación en el grupo LPV. En C, la discriminación de tonos en el grupo control, y en D, la del grupo LPV. Retomado de Avecilla et al. (2010). Reim- preso con permiso. . . . .	19
2.9. Diagramas TFT para estímulos de sílabas. Se muestra un diagrama de una cabeza vista desde arriba en cada momento y ubicación de frecuen- cia, muestra el tiempo, la frecuencia y la ubicación topográfica donde la amplitud de registro promedio es significativamente más alta (activaciones; píxeles rojos), más baja (desactivaciones, píxeles verdes) o no significa- tivamente diferente (píxeles blancos) de la del tiempo previo al estímulo ventana. Las líneas verticales indican latencias para las que apareció ca- da estímulo de la serie. Se muestra un diagrama de cabeza hacia arriba en cada momento y ubicación de frecuencia, los píxeles en la cabeza indi- can la posición de los electrodos, se dibujo una cada 50 ms. Retomado de Avecilla et al. (2011). Reimpreso con permiso. . . . .	22
2.10. Se muestran pares de variables que separan claramente a los dos grupos estudiados. En círculos, el grupo PA, y en triángulos, el grupo PB. . . . .	24
3.1. Resorte con fricción y fuerza externa. El atractor es un conjunto de puntos -círculo-. . . . .	27

3.2. Resultados por periodo, los coeficientes de correlación promedio entre P3-F4 y P3-Pz son 0,63 y 0,77, respectivamente. Retomado de Müller, 2014. Reimpreso con permiso. . . . .	30
3.3. Coeficientes de Pearson entre los tres pares posibles de matrices de correlación promediados sobre los intervalos de pre-incautación, incautación y post-crisis, en el número total de EEG's. Retomado de Müller, 2014. Reimpreso con permiso. . . . .	31
4.1. La ventana esta formada por 700 ms pre-estímulo y 700 post-estímulo. . . . .	36
4.2. Ejemplos de los espectros de la potencia absoluta de un sujeto sano para las cuatro condiciones, a) condición pre-sílaba, b) condición post-sílaba, c) condición pre-tono y d) condición post-tono. . . . .	38
4.3. Ejemplos de los espectros de la potencia absoluta de un sujeto con LPV para las cuatro condiciones, a) condición pre-sílaba, b) condición post-sílaba, c) condición pre-tono y d) condición post-tono. . . . .	39
4.4. Caricatura del patrón estacionario . . . . .	40
5.1. Ejemplo de una matriz de correlación. . . . .	42
5.2. Matriz de correlación por condición de un bebé sano nacido a término. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono. . . . .	44

5.3. Matriz de correlación por condición de un bebé prematuro con LPV. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono. . . . .	46
5.4. Muestra la correlación intragrupal por condiciones, a) Correlaciones en la banda 2-3, b) banda 16-17 y c) banda BB. . . . .	48
5.5. Muestra los valores p de la prueba Wilcoxon, a) banda 2_3, b) banda 16_17 y c) banda BB. . . . .	49
5.6. Matrices de correlación inter e intra grupo para cada condición. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono. . . . .	50
5.7. Comparaciones intra e inter grupales de las matrices de correlación por condición. En el eje y se presentan los valores p y en el eje x las 29 bandas de frecuencia, se marco una línea en 0.05 que es nuestro valor de significancia. . . . .	52
5.8. Correlación y prueba Wilcoxon entre las matrices de correlación de los grupos por condición, en todas las bandas, a) condición pre-sílaba, b) post-sílaba, c) pre-tono y d) post-tono. . . . .	53
5.9. Patrón estacionario de un bebé sano nacido a término. La matriz a) es para la banda de 2 a 3 hz, b) de 16 a 17 hz y c) banda ancha. . . . .	54
5.10. Patrón estacionario de un bebé prematuro con LPV. La matriz a) es para la banda de 2 a 3 hz, b) de 16 a 17 hz y c) banda ancha. . . . .	55

5.11. Correlación entre patrones estacionarios a nivel intragrupal e intergrupalo.	
a) En la banda de 2 a 3 hz, b) de 16 a 17 hz y c) en banda ancha. . . . .	55
5.12. Comparación intra e inter grupales por banda. En el eje y se presentan los valores p y en el eje x las 29 bandas de frecuencia, se marco una línea en 0.05 que es nuestro valor de significancia. . . . .	56
5.13. Patrón estacionario grupal por banda, a) patrón para lactantes sanos a término en las bandas 2-3, 16-17 y BB y b) patrón para lactantes prematuros con LPV. . . . .	57
5.14. Resumen de las correlaciones y comparaciones de los patrones por banda entre los grupos. . . . .	58
5.15. Matrices del patrón estacionario global por banda, a) banda de 2-3, b) de 16 a 17 y c) BB. . . . .	59
5.16. Matriz de desviación de un sujeto sano nacido a término. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.	61
5.17. Matriz de desviación de un sujeto prematuro con LPV. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.	63
5.18. Muestra la correlación por condiciones, a) Correlaciones en la banda 2-3, b) banda 16-17 y c) banda BB. . . . .	64

5.19. Muestra los valores p de la prueba Wilcoxon, a) banda 2_3, b) banda 16_17 y c) banda BB. . . . .	65
5.20. Matrices de correlación entre las matrices de desviación inter e intra grupo. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono. . . . .	66
5.21. Comparaciones intra e inter grupales en las matrices de desviación por condición . . . . .	67
5.22. Correlación y prueba Wilcoxon entre las matrices de correlación de los grupos por condición, en todas las bandas, a) condición pre-sílaba, b) post-sílaba, c) pre-tono y d) post-tono. . . . .	68
5.23. Matrices de similaridad, a) Sujetos sanos en la condición sílaba, b) sujetos sanos en la condición de tono, c) prematuros en la condición de sílaba y d) prematuros en la condición de tono. . . . .	70



# Índice de cuadros

- 2.1. Gráficas de regresión que ilustran la relación entre las variables que se correlacionaron. Retomado de Avecilla et al. (2010). Reimpreso con permiso. 20



# Capítulo 1

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera nacimiento prematuro aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. Lo clasifica en tres subcategorías:

1. Prematuros extremos: nacidos antes de las 28 semanas de gestación.
2. Muy prematuros: nacidos entre las 28 y 32 semanas de gestación.
3. Prematuros moderados o tardíos: nacidos entre las 32 y 37 semanas de gestación.

Según cifras de la OMS en el 2015, la tasa de nacimientos prematuros era de aproximadamente 15 millones al año. La mayoría de los partos prematuros son espontáneos y multifactoriales, entre los factores de riesgo se encuentran los embarazos múltiples o enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión. La prematurez es considerada la principal causa de defunción en niños menores de cinco años a nivel mundial, esto debido a las consecuencias propias del nacimiento antes de término que pueden ir desde la incompatibilidad con la vida hasta un daño cerebral que afecte las funciones motoras y procesos cognitivos como la atención o el lenguaje [[Inder \*et al.\* \(2003a\)](#); [Anderson \(2014\)](#); [Hinojosa-Rodríguez \*et al.\* \(2017\)](#)].

Datos del el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) estiman que en nuestro país

nacen aproximadamente 120 mil prematuros moderados al año. La mortalidad de neonatos en México a causa de un nacimiento prematuro es del 28.8 % o por defectos del nacimiento relacionados a este como infecciones es de 19.5 %, hipoxia o asfixia en un 11 %. El 80 % de los prematuros presentan riesgo de daño neurológico, que puede producir un retraso en su desarrollo integral [[Barrera Resendiz \(2011\)](#)]. Se llama niños con riesgo neurológico aquellos niños “normales”, que debido a sus antecedentes prenatales, perinatales y postnatales tienen mayor probabilidad de presentar déficit neurológico a nivel motor, sensorial o cognitivo [[Iriando et al. \(2006\)](#)].

Con el objetivo de conocer las incidencias de nacimientos prematuros en México durante los años 2015-2017 la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Naval de Alta Especialidad en la Ciudad de México, considerando los 1855 nacimientos registrados estimó que 382 fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y de estos últimos el 37 % fueron prematuros, de este grupo de prematuros el 48.2 % fueron prematuros tardíos, también detectaron mayor frecuencia de prematurez en lactantes de sexo masculino con un 55.9 % de incidencia [[López-García et al. \(2018\)](#)].

Actualmente para nuestro país la prematurez se ha convertido en un problema de salud pública, durante los últimos años los avances científicos y las nuevas tecnologías han permitido que los lactantes producto de un nacimiento prematuro tengan mayor posibilidad de supervivencia, lo que ha generado nuevas problemáticas debido a la falta de diagnósticos tempranos y atención para las secuelas que estos llegan a sufrir. La intervención temprana para los niños prematuros es un nuevo reto para la medicina neonatal empezando por la dificultad para realizar una evaluación que permita detectar y diagnosticar trastornos cognitivos, debido a que algunos de estos solo se pueden conocer hasta que los menores empiezan presentar retrasos, tal es el caso de la atención y el lenguaje.

Una de las alteraciones que se encuentra con mayor frecuencia en lactantes prematuros es una lesión en la materia blanca llamada leucomalacia periventricular (LPV), que puede tener como consecuencia una mielinización retardada, comprometiendo la

comunicación neuronal al interrumpirse los circuitos [Volpe (2001)].

Con ayuda de diversas técnicas se pretende que al conocer el nivel de las lesiones cerebrales perinatales se puedan predecir las alteraciones cognitivas futuras. Entre las más utilizadas están la resonancia magnética (RM) que permite tener una buena resolución espacial y saber que áreas específicas del cerebro están presentando actividad, la tomografía axial computarizada (TAC) es una especie de rayos X, que nos permite detectar sangrados y fracturas en el cráneo. Actualmente los electroencefalogramas (EEG) han tomado mayor relevancia, a pesar de tener una resolución espacial baja nos permite tener una resolución temporal en escala de milisegundos, escala a la que ocurren los procesos en el cerebro, otra técnica ampliamente utilizada son los potenciales evocados relacionados con eventos (PRE's) que son extraídos del EEG, permiten observar cambios locales de voltaje generados en respuesta a un estímulo externo.

La conectividad cerebral está formada por redes de regiones interconectadas que determinan su topología y dinámica. Las redes de conectividad estructural son conexiones anatómicas entre distintas zonas del cerebro que debido a la forma en que las poblaciones neuronales interactúan entre sí enlazan distintas regiones cerebrales. Sin embargo, que dos zonas cerebrales estén anatómicamente conectadas no implica que participen siempre en los mismos procesos cerebrales, para ello el cerebro cuenta con la conectividad funcional que da lugar a conexiones dinámicas dependientes del tiempo, es decir, independientemente de si existe o no una conexión estructural se presentan relaciones de dependencia estadística -correlación, covarianza, etc.- entre la actividad de dos regiones.

A través de la RM se han encontrado redes funcionales estables como la Resting State Network (RSN) que se observa cuando se está en una condición de no tarea - estado de reposo - considerada como la actividad intrínseca del cerebro, se han descrito RSN estables para redes sensibles a la ejecución de tareas y diferentes enfermedades a nivel visual, motor, auditivo y de atención [Jann *et al.* (2010)].

Utilizando datos de EEG Müller *et al.* (2014) encontraron una estructura funcional

estable a lo largo del tiempo, la cual interpretaron como un estado dinámico basal correspondiente a la actividad intrínseca del cerebro. Se cree que esta estructura es necesaria para mantener una operación eficiente del cerebro. Bajo la hipótesis de que existe una estructura basal estable en el cerebro adulto, el objetivo principal de este trabajo es observar si existe esta estructura estable en el cerebro de lactantes sanos nacidos a término y lactantes prematuros tardíos con LPV, en caso de que este presente para ambos comparar si la estructura es similar. Los lactantes están realizando una tarea de lenguaje sobre la percepción de fonemas con estímulos de sílabas y tonos por lo cual vamos a comparar si esta estructura estable en los lactantes depende o no del estímulo cognitivo.

# Capítulo 2

## Antecedentes

### 2.1. Neurodesarrollo

El desarrollo del cerebro humano se caracteriza por una serie compleja de procesos dinámicos y adaptativos que suceden desde los pocos días de la concepción, permitiendo el surgimiento y diferenciación de estructuras y funciones neuronales. Destacan cuatro periodos importantes proliferación neuronal, migración, organización y mielinización, estos procesos no son consecutivos van surgiendo de forma casi simultánea.

La etapa de gestación en humanos se divide en dos periodos, el primero, es el periodo embrionario que va de la concepción a la octava semana de gestación, para el final de esta fase ya están establecidas las estructuras rudimentarias del cerebro, el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). La primera estructura neural bien definida es el tubo neural, se empieza a formar a la tercera semana de gestación cerrando por completo el día 27 aproximadamente, cuando da origen a las tres vesículas cerebrales - figura 2.1-, que al terminar el periodo embrionario están divididas en cinco, estableciendo la organización primaria del SNC [[Houston et al. \(2013\)](#); [Stiles et Jernigan \(2010\)](#)].

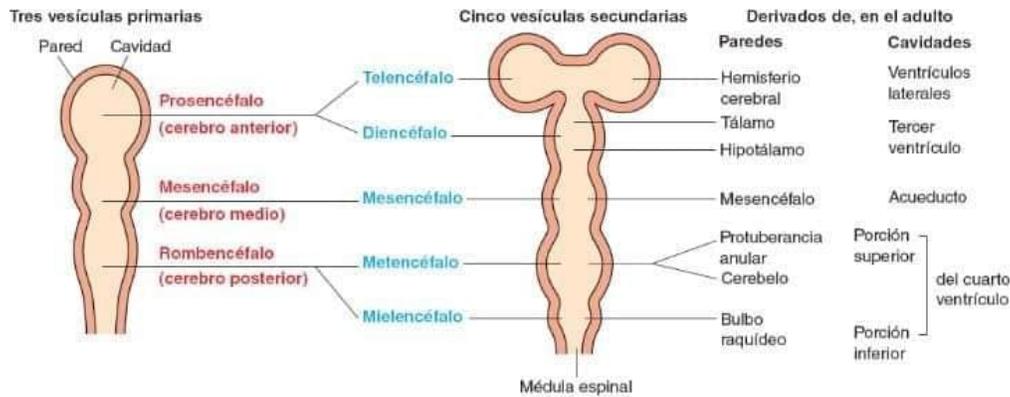


Figura 2.1: Visículas del Sistema Nervioso Central (SNC) durante el desarrollo y sus derivados en el SNC adulto. Tomado de Stuart Ira Fox (2017).

El siguiente es el periodo fetal que inicia en la novena semana de gestación y termina con el final del periodo prenatal. La parte temprana de este periodo es crítica para el desarrollo del neocórtex, es a lo largo de todo este periodo cuando se experimentan grandes cambios en la morfología del cerebro, empezando por la formación de la primera fisura longitudinal que separa a los dos hemisferios cerebrales. El cerebro comienza como una estructura lisencefálica o cerebro liso que gradualmente va formando los giros y surcos. Los primarios, empiezan a desarrollarse entre la semana 14 y 26, ejemplo de ellos son el surco lateral conocido como cisura de Silvio, giro cingulado, surco parieto-occipital y surco calcaríneo, de la semana 30 a la 35 surgen los secundarios y finalmente de la semana 36 hasta el periodo postnatal se forman los terciarios. [Houston *et al.* (2013); Stiles *et Jernigan* (2010)].

### 2.1.1. Neuronas y circuitos neuronales

Entre la quinta y sexta semana, se presenta la proliferación de neuroblastos - precursores neuronales - en la zona ventricular. A la octava semana los neuroblastos empiezan a diferenciarse en tipos de células neuronales específicas o microglía, esto dependiendo de la ubicación de su origen. Las células postmitóticas migran a lo largo de las células gliales radiales - andamiaje capaz de generar neuronas, astrocitos y oligodendrocitos - a

los lugares que van ocupar en el cerebro, esta migración se lleva a cabo de adentro hacia afuera, formándose primero las capas corticales más profundas. La migración neuronal alcanza su punto máximo entre la semana 12 y 20, se completa en gran medida entre la semana 26 y 29, extendiéndose los axones y las dendritas [Tau et Peterson (2010)]. Una vez ubicadas las neuronas en su destino final se comienzan a diferenciar por su producción de neurotransmisores y factores neurotróficos -proteínas-. En la figura 2.2 se muestra un resumen de los principales eventos durante el desarrollo.

El cerebro humano funciona a través de circuitos neuronales formados por una gran cantidad de neuronas interconectadas en distintas áreas del cerebro, estos circuitos o redes nos permiten llevar a cabo actividades tan simples como un arco reflejo hasta procesos cognitivos complejos como el lenguaje. Esto gracias a que el cerebro modifica su estructura y funcionamiento a lo largo del desarrollo de acuerdo con las exigencias del medio, formando redes cada vez más complejas que permiten una interconexión entre otros circuitos que integran y regulan grandes cantidades de información.

Las conexiones sinápticas más tempranas se han identificado durante la quinta semana en la primer capa cortical, llamada plexiforme primordial -preplaca-, considerada como la organización cortical primitiva que compartimos con los reptiles y dará origen a la placa cortical. Las neuronas en la preplaca son consideradas pioneras, forman las primeras proyecciones neuronales del tálamo al tronco cerebral, dando origen al circuito cortical temprano primitivo funcionalmente activo. Tienen la tarea de formar conexiones temporales con células presinápticas e ir marcando la que será la posición final de las neuronas postsinápticas y así formar conexiones maduras [Tau et Peterson (2010)].

En la séptima y octava semana cuando las células pasan de la zona ventricular a la preplaca se forma la placa cortical, que se va dividir en subplaca -interna- y zona marginal -externa- , esta última dará origen a la capa cortical I, mientras que en la placa se producirán de las capas II a la VI [Tau et Peterson (2010)].

Las neuronas de la subplaca también funcionan como marcadores de la posición de

las conexiones tálamocorticales, después de la semana 28 de gestación y debido al refinamiento de conexiones sinápticas que va de la semana 24-28 hasta el período perinatal, la subplaca decae [Tau et Peterson (2010)].

Se sabe que los primeros circuitos se presentan en las cortezas sensoriales y motoras primarias, permiten al feto llevar a cabo funciones vitales. Entre las primeras conexiones se encuentran las de la médula espinal como parte de la red motora que permiten al feto llevar a cabo movimientos espontáneos como acurrucarse. Posteriormente a medida que las conexiones se van haciendo más estables los movimientos se van haciendo más coordinados y complicados, para el segundo trimestre el feto ya puede bostezar, chupar y tragar. Al final del período prenatal también está presente la red sensorial que permite al feto percibir olores y sonido [Gao et al. (2014)].

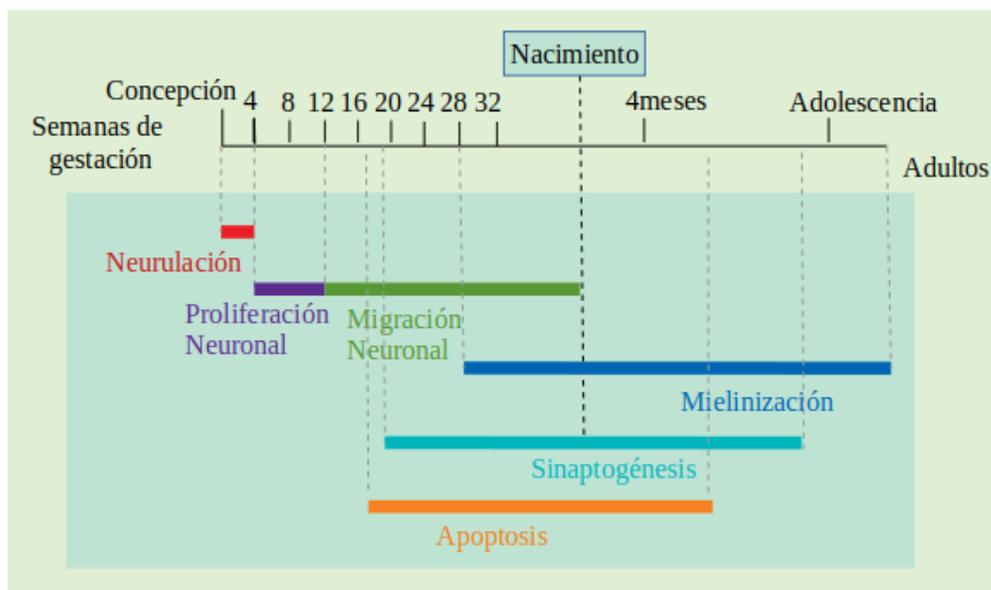


Figura 2.2: Cronología de los principales eventos en el desarrollo del cerebro. Este diagrama representa el desarrollo cerebral que comienza con la neurulación y continúa con la migración neuronal, la sinaptogénesis, la poda, la mielinización y el adelgazamiento cortical. Modificado de Tau et al., 2010.

Otros dos procesos importantes son la pérdida neuronal, el primero, es la muerte celular natural, el 50% o más de las neuronas dentro de una región del cerebro se pierden y el segundo, la poda sináptica donde se presenta un exceso de conexiones, seguido de

una eliminación del 50 %, ambos procesos permiten la regulación del crecimiento cerebral mediante la destrucción de células nerviosas y conexiones, conservando únicamente los circuitos neuronales funcionales y efectivos [Buss *et al.* (2006)] también se cree que estos mecanismos ayudan a corregir errores en la producción y migración de las células neuronales [Buss *et Oppenheim* (2004)].

El periodo en el que nace un bebé prematuro es crítico para el desarrollo del cerebro debido a que hay procesos que se ven interrumpidos, aunado a la exposición de agentes inflamatorios se tiene mayor riesgo de presentar alteraciones motoras, sensoriales y cognitivas, estas dependerán del momento en el que se produzca el nacimiento y la atención que reciba el lactante.

Actualmente existe un debate acerca de si el cerebro se desarrolla igual dentro y fuera del útero en los niños con nacimiento prematuros, la mayoría de los grupos apuestan porque no cambia la forma en que se desarrolla el cerebro, sin embargo, los lactantes prematuros debido a la inmadurez con la que nacen tienen mayor predisposición a sufrir alteraciones como: bajo peso, hipoxia, infección materna intrauterina, sepsis, hiperbilirubinemia, isquemia cerebral, inflamación sistémica fetal y hemorragia intraventricular lo cual puede ser una alteración en el curso del desarrollo cerebral [Volpe (2001, 2009); Khwaja *et Volpe* (2008)]

En México entre el 2 y el 25 % de los lactantes prematuros se ve afectado por una lesión en la materia blanca llamada leucomalacia periventricular (LPV) [Hernández-Cabrera *et al.* (2009)], relacionada con isquemia y perfusión en la zona de la frontera vascular. Tiene mayor prevalencia en lactantes de 23 a 32 semanas de gestación. La LPV refleja una combinación de la cerebrovasculatura inmadura y la presencia de hipoxia, se ha relacionado con la presencia de lesiones isquémicas prenatales durante el tercer trimestre de gestación, las secuelas que pueden presentarse incluyen retraso en el desarrollo general a nivel cognitivo, motor y neurosensorial [Hinojosa-Rodríguez *et al.* (2017); Woodward *et al.* (2006); Rezaie *et Dean* (2002)]

## 2.2. Daño cerebral por Leucomalacia Periventricular (LPV)

La leucomalacia periventricular es una lesión en la materia blanca cerebral, ubicada en la zona adyacente de los ventrículos laterales. Presenta dos componentes, el primero, es el componente focal que consiste en una necrosis con pérdida de todos los elementos celulares, se localiza en la sustancia blanca profunda y el segundo, es el componente difuso que consiste en lesiones más periféricas a la sustancia blanca, presenta pérdida de precursores de oligodendrocitos que más tarde formarán la mielina de la materia blanca del cerebro, se localiza en la sustancia blanca central. La principal secuela estructural de la LPV es la disminución de volumen de la materia blanca y la ventriculomegalia, así como la deficiencia de mielina [[Khwaja et Volpe \(2008\)](#); [Volpe \(2001, 2009, 2011\)](#)].

La LPV se puede presentar de dos formas superpuestas, cuando el componente es focal es llamada LPV quística, es decir, las necrosis focales son macroscópicas y después de varias semanas se convierten en cicatrices quísticas con gliosis difusa o LPV no quística con necrosis focales microscópicas que evolucionan a cicatrices gliales. Hay una tercer forma más leve de LPV formada por astrogliosis difusa sin necrosis focal [[Volpe \(2001, 2009, 2011\)](#); [Khwaja et Volpe \(2008\)](#)].

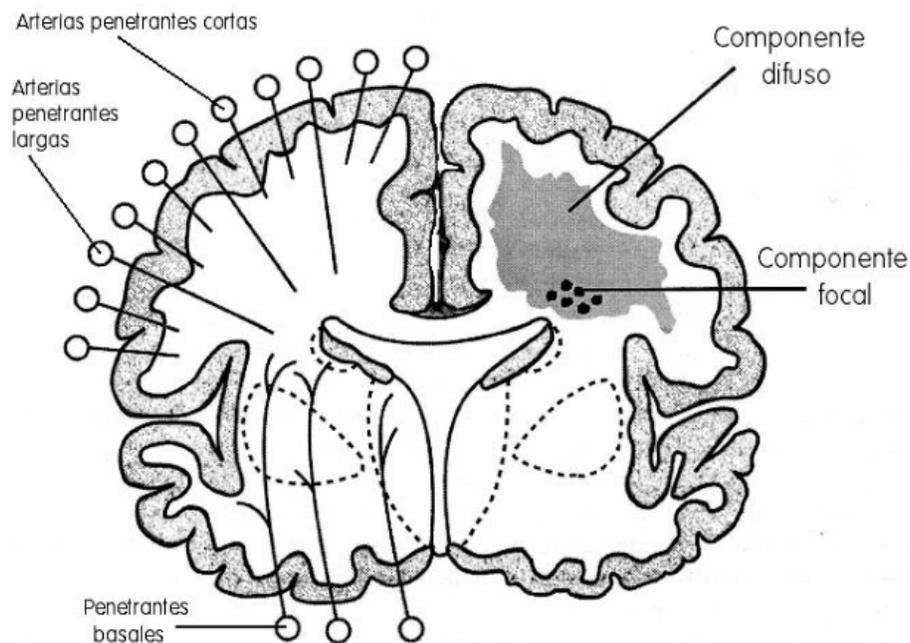


Figura 2.3: Representación esquemática de la sección coronal del cerebro con los componentes focales y difusos de la LPV que se muestra en un hemisferio y el suministro vascular cerebral en el otro hemisferio. El componente necrótico focal de la LPV está representado por los círculos negros y el componente difuso específico de oligodendrocitos, en el área sombreada. Se muestran las arterias penetrantes largas y cortas suministran el aporte sanguíneo a la materia blanca. Modificado de Volpe (2001).

La patogenia de la LPV está relacionada con la isquemia cerebral en la materia blanca, los lactantes prematuros tienen mayor propensión a desarrollarla debido a factores vasculares y fisiológicos que están interactuando, entre ellos están:

- El suministro vascular de la materia blanca.

El suministro sanguíneo de la materia blanca se da a través de las arterias penetrantes largas y cortas -figura 2.3-. El componente focal se produce en la distribución de las zonas terminales de las arterias penetrantes largas, estos campos distales de los vasos se extienden de la superficie pial a la sustancia blanca periventricular profunda. Estos vasos se desarrollan a partir de la semana 16 de gestación, por lo que muchas veces no están desarrollados en lactantes prematuros, provocando una disminución del flujo

sanguíneo cerebral sometiendo a estas áreas a una isquemia grave.

Mientras que en el componente difuso los precursores de oligodendrocitos se producen en las zonas limítrofes entre las arterias penetrantes largas y las zonas terminales de las arterias penetrantes cortas, estas últimas terminan de desarrollarse cuando la corteza cerebral se desarrolla completamente hasta el término de la gestación, por lo que en este caso la disminución de flujo sanguíneo cerebral podría producir una isquemia moderada y la pérdida específica de células de los precursores de oligodendrocitos [Volpe (2001); Khwaja et Volpe (2008); Volpe (2009, 2011)].

- Autorregulación cerebrovascular deteriorada o circulación pasiva por presión.

Se sabe que en lactantes el flujo sanguíneo a la materia blanca es bajo y sus vasos sanguíneos tienen paredes muy delgadas, lo que los hace más susceptibles a una caída en la presión de perfusión corriendo el riesgo de presentar una isquemia cerebral en zonas terminales y bordes arteriales debido a la alteración en la regulación cerebrovascular [Volpe (2001)].

- Maduración de los precursores de oligodendrocitos.

Algunas de las secuelas de la isquemia es la elevación de una variedad de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo que aumenta los radicales libres en el cerebro en desarrollo durante la reperfusión, los precursores de oligodendrocitos son altamente vulnerables a la muerte celular por el ataque de estos. La forma en que se presenta la muerte neuronal puede ser por apoptosis o por necrosis, en estudios con lechones a los que se les induce hipoxia-isquemia han demostrado que esta genera un aumento de la muerte celular apoptótica presente en la materia blanca cerebral inmadura [Yue *et al.* (1997)]. Utilizando técnicas experimentales como cultivos se estudió la vulnerabilidad de los precursores de oligodendrocitos maduros comparado con inmaduros y se determinó que los maduros son resistentes a los radicales libres [Volpe (2001); Khwaja et Volpe (2008)], lo que da indicios de por que en los lactantes con cerebros inmaduros se presenta la muerte

de los precursores alterando el proceso de mielinización. En la figura 2.4 se muestran las diferencias cerebrales según el tipo de lesión que se presenta en la materia blanca.

La LPV es una alteración que se ha observado a través de estudios con Resonancia Magnética (RM), con esta técnica se intentan predecir las secuelas físicas y cognitivas a corto y largo plazo causadas por el daño en la materia blanca, [Anderson et al. \(2015\)](#) observaron que a los 8 años de edad el 70% de los niños que nacieron prematuros presentaban un deterioro significativo en el desarrollo neurológico, mientras que el 50% presentaba trastornos múltiples, dependiendo de la gravedad de la lesión que habían presentando.

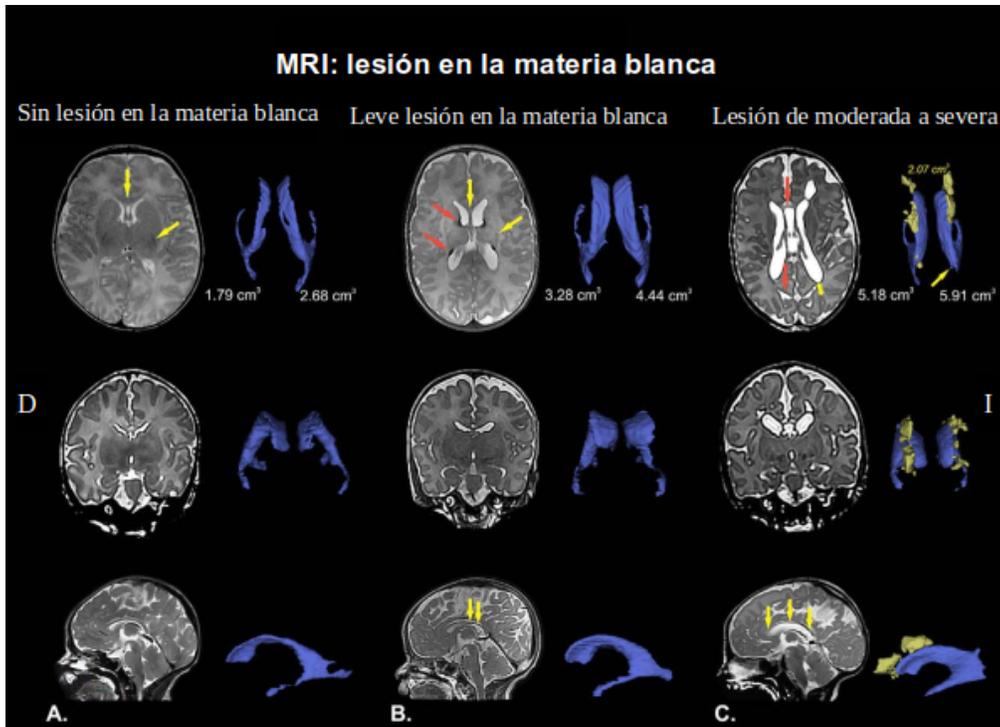


Figura 2.4: Lesiones en la materia blanca. RM estructural ponderadas en T2 con las medidas volumétricas de los ventrículos laterales (en azul) a edad equivalente a término (TEA) o casi a término. A) RM normal en el (TEA). Recién nacido sano a las 41 semanas de edad con IRM normal: ausencia de anomalías quísticas, volumen y tamaño del cuerpo calloso (flecha amarilla en el panel superior) y ventrículos laterales son normales, mielinización del cuerpo calloso, extremidad posterior de la cápsula interna (PLIC); la flecha amarilla en el panel superior) y la corona radiata correspondiente a la edad y la señal de la sustancia blanca cerebral y el volumen son normales. B) Lesión leve en la materia blanca a casi TEA. Lactante prematuro (nacido a las 28 semanas de gestación) a las 43 semanas de edad con materia blanca difusa leve: ausencia de anomalías quísticas, adelgazamiento parcial del cuerpo calloso (flechas amarillas en el panel superior e inferior), ventrículos laterales dilatados leves, PLIC con retraso de la mielinización y anomalías de la señal focal en relación con lesiones puntiformes de la materia blanca (flechas naranjas en el panel superior), probablemente asociadas con etiología hemorrágica y congestión de las venas medulares. C) Lesión en la materia blanca de moderada a severa en TEA. Bebé prematuro (nacido a las 29 semanas de gestación) a las 41 semanas de edad con daño en la materia blanca quística: presencia bilateral de quistes múltiples (la reconstrucción 3D y la medición volumétrica correspondiente están en amarillo en el panel superior), adelgazamiento global del cuerpo calloso (flecha naranja en la parte superior panel y flechas amarillas en el panel inferior), ventrículos laterales dilatados, demora de mielinización severa, anomalías de señal difusas y extensas, pérdida de materia blanca (flecha de doble dirección en el panel superior), surcos prominentes cerca de los ventrículos (flecha naranja en el panel superior) y comunicación entre quiste pequeño y ventrículo lateral izquierdo (flecha amarilla en el panel superior). Las características de la última resonancia magnética estructural son compatibles con la PVL quística. Imágenes en convención radiológica. Modificado de Hinojosa-Rodríguez et al.(2017). Reimpreso con permiso.

La RM se ha utilizado de dos formas, RM convencional donde se utilizan imágenes T1, T2 Y T2\*, en las cuales es posible observar cambios en la intensidad de señal, localización y morfología. Las imágenes que se adquieren con esta técnica han permitido identificar que la presencia de lesiones quísticas se relaciona con discapacidades motoras, ventriculomegalia, pérdida de la materia blanca, adelgazamiento del cuerpo calloso y mielinización retardada [Inder *et al.* (2003a)vanât Hooft *et al.* (2015)]. Una vez que se toman las imágenes se hace un análisis cuantitativo que permite tener información más detallada de la estructura, función y conectividad cerebral, aquí es donde se incluye la RM funcional, RM volumétrica o imágenes por tensor de difusión, lo que ha permitido evaluar capacidades como el lenguaje, funcionamiento ejecutivo y comportamiento [Hinojosa-Rodríguez *et al.* (2017); Anderson (2014); Inder *et al.* (2003b)].

Woodward *et al.* (2012) realizaron un estudio de seguimiento en niños de entre 4 y 6 años de edad, su muestra consistió en un grupo de neonatos muy prematuros ( $\leq 32$  semanas de gestación) a los cuales se les realizó una resonancia magnética para determinar la gravedad de las anomalías en la materia blanca cerebral, tenía un grupo control de niños nacidos a término. A los 4 y a los 6 años se sometió a todos los niños a una evaluación integral del desarrollo neurológico que incluía: coeficiente intelectual, desarrollo del lenguaje y funcionamiento ejecutivo. Los resultados arrojaron que los niños con nacimiento prematuro con anomalías leves, moderadas y graves en la materia blanca se caracterizan por deficiencias en el rendimiento en tareas intelectuales, de lenguaje y funcionamiento ejecutivo en ambas edades, encontrando una asociación lineal entre el déficit y el grado de anomalía en la materia blanca.

## **2.3. Indicadores electrofisiológicos de la percepción fonética en lactantes con riesgo de trastornos del lenguaje.**

Un antecedente fundamental para este trabajo es el estudio realizado por [Avecilla-Ramírez \*et al.\* \(2012\)](#) cuyo objetivo fue explorar la discriminación fonética a través de respuestas electrofisiológicas, utilizando potenciales relacionados con eventos (PREs), en lactantes prematuros y lactantes nacidos a término. .

El grupo control estaba conformado por 14 lactantes sanos nacidos a término, con una edad gestacional entre las 37 y 41 semanas, al momento del registro la edad promedio del grupo era de 46.2 semanas y un grupo experimental conformado por 15 lactantes prematuros tardíos con LPV difusa, su edad gestacional variaba entre las 30 y 33 semanas, al momento del registro la edad promedio fue de 46.06 semanas de edad. Ambos grupos fueron evaluados con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral -PEATC- y potenciales evocados auditivos estables para asegurar un sistema auditivo integro.

### **2.3.1. Estímulos**

#### **Sílabas**

Los estímulos que se utilizaron fueron sílabas en español formadas por una consonante que podía ser /t/ o /p/ y una vocal, para ambas consonantes fue /a/. Fueron escuchadas en turnos -figura 2.5- las primeras tres se consideraron un estímulo estándar, en la última se introduce el cambio fonético variando el estímulo con la otra sílaba. Cada sílaba tenía una duración de 255 ms, con un período interestímulo de 500 ms y periodos interensayos de 2 segundos. La mitad de los ensayos eran las cuatro sílabas iguales y en la otra mitad la cuarta sílaba era distinta.

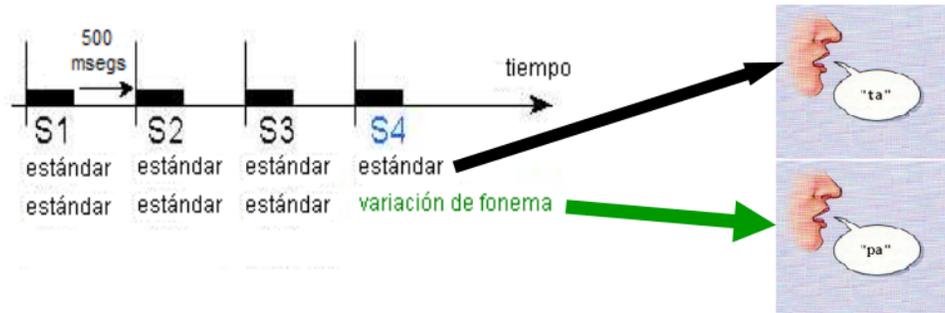


Figura 2.5: Ejemplo de la presentación de los estímulos fonéticos. Tesis Avecilla (2012). Reimpreso con permiso.

### Acústicos

Constaban de dos tonos sinusoidales con dos armónicos, contruidos con un periodo de inicio de 30 ms y uno de caída de 60 ms. Las frecuencias fundamentales fueron 1000 Hz con armónicos de 2000 y 3000 Hz, y de 1300 Hz con frecuencias fundamentales de 2600 y 3900 Hz. Cada tono tenía una duración de 255 ms, con un periodo interestímulo de 500 ms y un periodo interensayo de 2 segundos. Los grupos de cuatro tonos, aplicando en el cuarto tono un cambio acústico e igual que en las sílabas los primeros cuatro tonos eran iguales y en la otra mitad el cuarto tono era distinto -figura 2.6-.

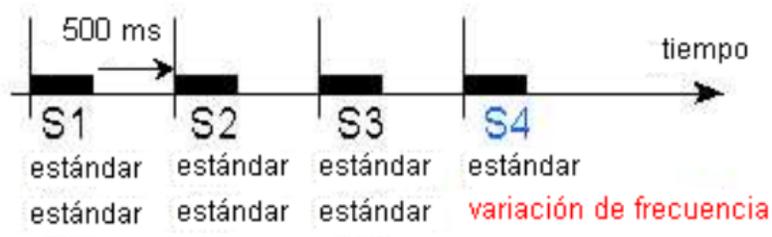


Figura 2.6: Ejemplo de la presentación de los estímulos acústicos. Tesis Avecilla (2012). Reimpreso con permiso.

### 2.3.2. Resultados

Para la edición de los PREs se utilizaron ventanas de 1 segundo, se hizo una corrección de la línea tomando un segmento pre-estímulo de 100 ms. Los resultados muestran que ambos grupos presentan el componente P350, descrito en lactantes de esta edad. En la condición de sílaba los lactantes sanos presentan potenciales con mayor amplitud, mientras que para los lactantes con LPV los potenciales eran casi planos, la diferencia entre la amplitud de los potenciales fue significativa. En la condición donde se les presentaron tonos el grupo control también presentó mayor amplitud, significativamente distinta a los lactantes con LPV. En ambos grupos se encontró una deflexión negativa precursor del componente N250 -figura 2.7-.

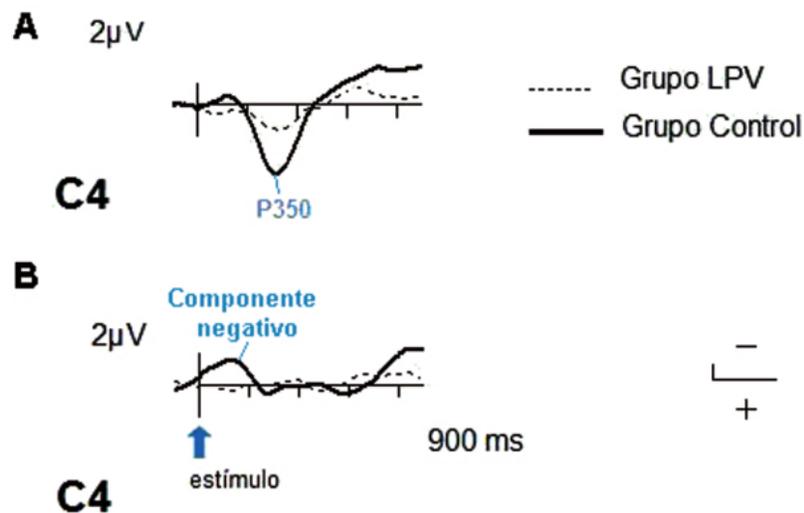


Figura 2.7: PREs promedio comparando el grupo control con el grupo LPV. En A se muestran las respuestas ante sílabas y en B las respuestas ante tonos. Recuperado de AVECILLA et al. (2010). Reimpreso con permiso.

Para la condición de discriminación se utilizaron los estímulos que estaban en la cuarta posición en su modo estándar o diferente. En la condición de discriminación de fonemas, los potenciales del grupo control muestran una respuesta más negativa ante el fonema diferente que ante el estímulo repetido -figura 2.8- y se mantiene el mismo patrón en la condición de tonos - figura 2.8-, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

En el grupo de lactantes prematuros con LPV se observa que los PREs ante el fonema diferente es más positivo -figura 2.8-, las diferencias con los fonemas repetidos fue estadísticamente significativa. Se mantiene el mismo patrón en la condición de tonos - figura 2.8- las diferencias significativas se presentaron dispersas en regiones centrales, temporales, parietales y occipitales.

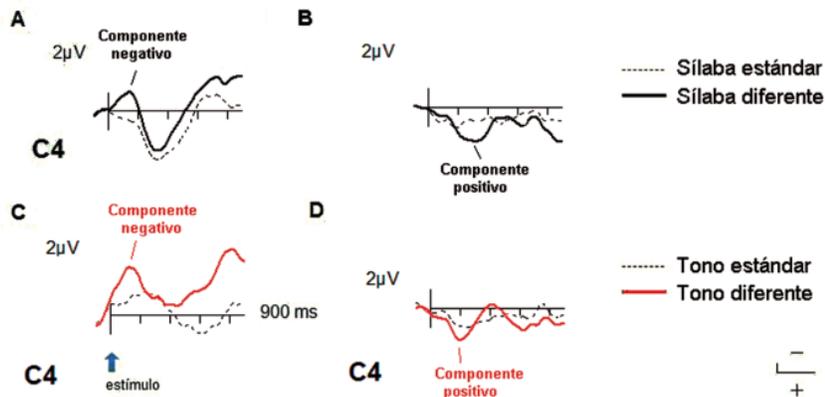
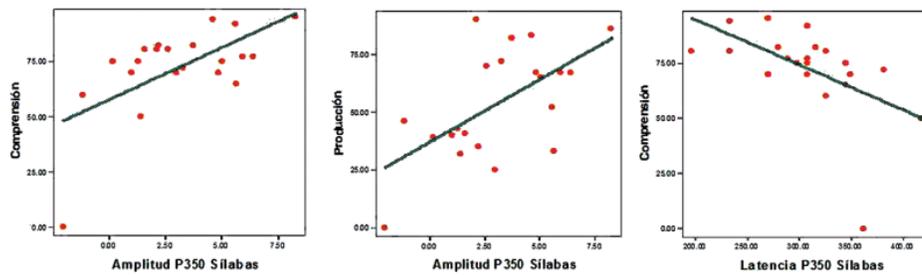


Figura 2.8: PREs promedio en respuesta a la discriminación. En A se muestran las respuestas de discriminación fonética en el grupo control. En B, la misma discriminación en el grupo LPV. En C, la discriminación de tonos en el grupo control, y en D, la del grupo LPV. Retomado de Avecilla et al. (2010). Reimpreso con permiso.

Para correlacionar los PREs obtenidos en los lactantes con las habilidades comunicativas, se utilizó el Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas (IDHC) McArthur estandarizado para población mexicana [Jackson-Maldonado (2004)], que se aplicó a los 14 meses. Utilizando la amplitud (microvoltios) y la latencia (milisegundos) del componente P350 tanto para sílaba como para tono y las puntuaciones en percentiles que arroja el IDHC, se hizo una prueba de correlación que muestra una relación lineal significativa positiva entre la amplitud del componente P350 en respuesta a la sílaba y los índices de comprensión y producción del lenguaje, mientras que en la latencia solo se observa correlación significativa con el índice de comprensión, esta relación es negativa -figura 2.1-. Los componentes de PREs en respuesta a tono no presentaron ninguna correlación significativa.



Cuadro 2.1: Gráficas de regresión que ilustran la relación entre las variables que se correlacionaron. Retomado de [Avecilla et al. \(2010\)](#). Reimpreso con permiso.

Los resultados encontrados por [Avecilla-Ramírez et al. \(2012\)](#), concluyen que la menor amplitud en los PRE's de los lactantes con LPV podría relacionarse con la presencia de una deficiencia a nivel central en el procesamiento de estímulos auditivos, esto como consecuencia del retraso en la mielinización que produce el daño en la sustancia blanca. De modo que la actividad eléctrica del cerebro estaría reflejando una deficiencia en la conducción de la señal de la corteza auditiva primaria a las zonas laterales a esta, mostrando activaciones corticales menos extensas que las presentes en lactantes sanos nacidos a término

Respecto a las diferencias encontradas para ambos grupos entre los dos tipos de estímulo concluyen que esto podría estar relacionado con el hecho de que los procesos del lenguaje humano es más complejo que el procesamiento de tonos, pues este requiere no solo la capacidad de procesar información de espectros de potencia sino también información más fina de secuencias temporales. Para discriminar entre fonemas se requiere de las áreas de la corteza auditiva que rodean la corteza auditiva primaria, encargadas de procesar características complejas de la señal auditiva. La baja amplitud en respuesta a la sílaba en el grupo de lactantes prematuros nos estaría hablando de que las áreas de la corteza encargadas de mapear el sonido complejo no están respondiendo de manera adecuada, lo que podría indicar un riesgo en el procesamiento y mapeo de los sonidos de la lengua materna, dando como consecuencia un retraso en la categorización de fonemas y por lo tanto en los procesos que siguen a la adquisición de la lengua [[Avecilla-Ramírez](#)

*et al.* (2012)].

## 2.4. Análisis con potencia inducida

En el 2011 el mismo grupo realizó un nuevo análisis utilizando potencia inducida por eventos (IEP) en lactantes prematuros con LPV. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un criterio estadístico para discriminar y clasificar a los lactantes con LPV en dos grupos, uno de puntajes bajos (BP) y otro de puntajes altos (AP) según los percentiles obtenidos en el Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas (CDI) McArthur estandarizado para población mexicana, mediante respuestas electrofisiológicas a estímulos relacionados con el lenguaje, así como a tonos armónicos.

En esta ocasión conformaron un grupo de 25 lactantes -14 mujeres y 11 hombres - con LPV no quística y una edad gestacional promedio de 33.6 semanas. Para asignar el grupo según el puntaje se utilizaron los percentiles de producción y comprensión del IDHC, para definirlos se utilizó una técnica de análisis de clúster, quedando en el grupo de AP 13 lactantes -6 varones, 8 mujeres - con una edad gestacional promedio de 33.84 y en el de BP 12 lactantes -5 hombres, 7 mujeres – con una edad gestacional promedio de 33.33.

En los resultados encontrados se utilizó el espacio tiempo-frecuencia-topografía (TFT), a cada punto se le llamó vóxel, en frecuencias de 0 a 30 Hz para los 19 electrodos. Si la potencia -  $\alpha=0.01$ - era significativamente mayor el vóxel se denomina activo (A) y si es menor desactivado (D).

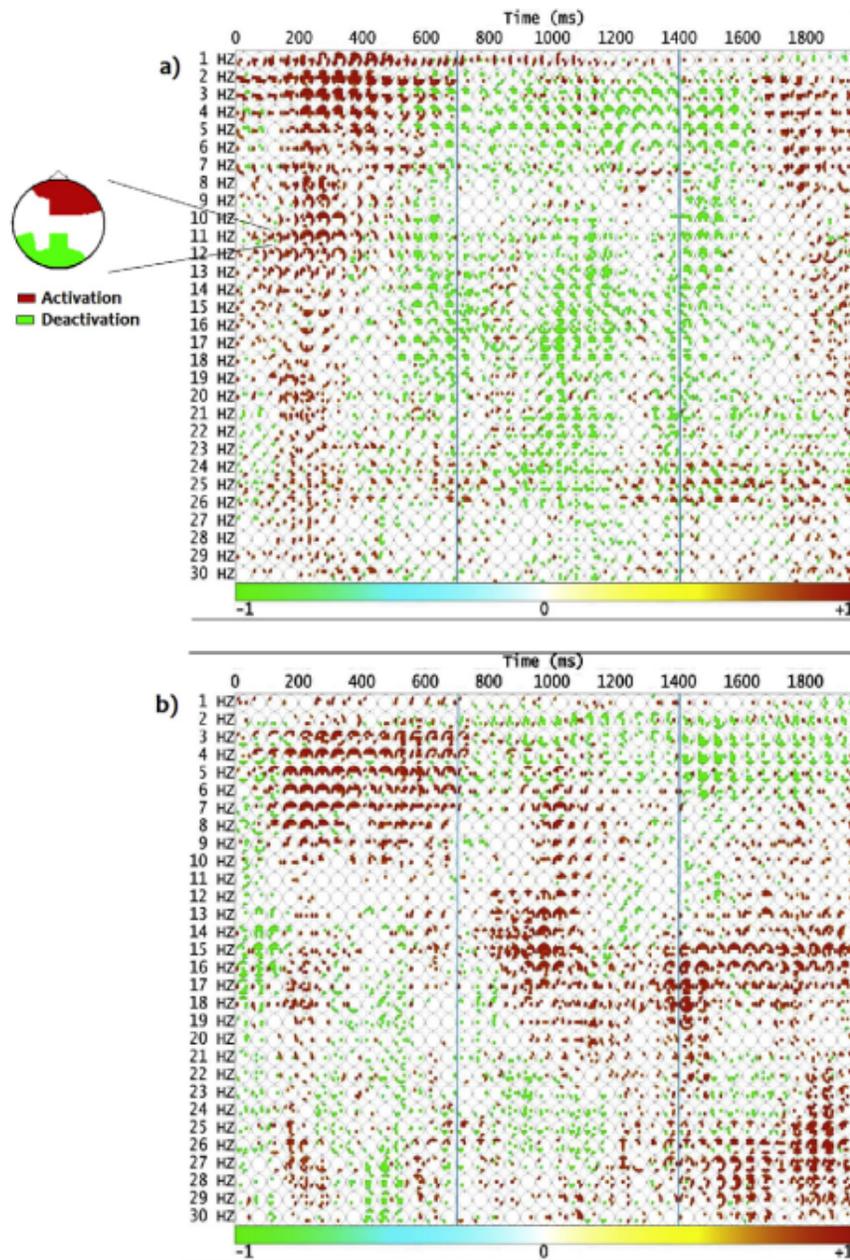


Figura 2.9: Diagramas TFT para estímulos de sílabas. Se muestra un diagrama de una cabeza vista desde arriba en cada momento y ubicación de frecuencia, muestra el tiempo, la frecuencia y la ubicación topográfica donde la amplitud de registro promedio es significativamente más alta (activaciones; píxeles rojos), más baja (desactivaciones, píxeles verdes) o no significativamente diferente (píxeles blancos) de la del tiempo previo al estímulo ventana. Las líneas verticales indican latencias para las que apareció cada estímulo de la serie. Se muestra un diagrama de cabeza hacia arriba en cada momento y ubicación de frecuencia, los píxeles en la cabeza indican la posición de los electrodos, se dibujo una cada 50 ms. Retomado de Avecilla et al. (2011).Reimpreso con permiso.

Para el grupo AP se muestra una activación significativa para sílabas en respuesta al primer estímulo en frecuencias de 1 a 5 Hz, en latencias de 300 a 500 ms y de 7 a 13 Hz, en intervalos de 200 y 400 ms para el tercer estímulo se observan activaciones dispersas de 19 a 30 Hz, entre 250 y 400 ms y de 2 a 7 Hz, entre 300 y 500 ms. En el segundo estímulo se encontraron desactivaciones significativas de 3 a 7 Hz, entre 100 y 700 Hz, de 11 a 19 Hz, con latencia de 0 a 100 ms y 300 a 500 ms y de 22 a 25 Hz de 150 a 450 ms. Para el tercer estímulo en el rango de 3 a 19 Hz y una latencia de 0 a 200 ms.

Para el grupo BP, las activaciones predominantes fueron en el segundo y tercer estímulo con desactivaciones para frecuencias de 1 a 4 Hz en el segundo y tercer estímulo -figura 2.9-.

Posteriormente se armaron subconjuntos de voxeles en el espacio de TFT, de acuerdo con la activación o desactivación -A y D -, para ambos tipos de estímulos -sílabas (S) y tonos (T) -. Se calcularon diferencias combinando estímulos y estados - AS, AT, DS y DT -, se calculó el promedio de activaciones y desactivaciones para el grupo AP y BP, en todas las pruebas de estímulos. Si el signo es positivo (+) los valores de A y D son más altos en el grupo AP, si es negativo (-) los valores de A y D son más altos en BP, se obtuvieron ocho subconjuntos AS+, AS-, AT+, AT-, DS+, DS-, DT+, DT-. Para cada subconjunto se hizo un promedio de los voxeles que pertenecían al grupo, a esto lo llamaron máscaras de extracción robusta de características. Estas posibles combinaciones se cuantificaron mediante un análisis de discriminación lineal (ADL) que permitió saber si era posible discriminar entre los grupos AP y BP.

Las variables que lograron la discriminación perfecta fueron  $y(AS-)$  y  $y(AT-)$  igual que los pares  $y(AS-)$ , no ocurrió lo mismo para el par  $y(AS-)$  con  $y(DS-)$ . Los pares que contengan la variable  $(AT-)$  también tuvieron una separación perfecta, excepto los formados por  $y(AT-)$  y  $y(DS-)$  y el par  $y(AT-)$  y  $(DT-)$  -figura 2.10-. Se obtuvo una tasa de clasificación correcta para el 80 % de los nuevos sujetos.

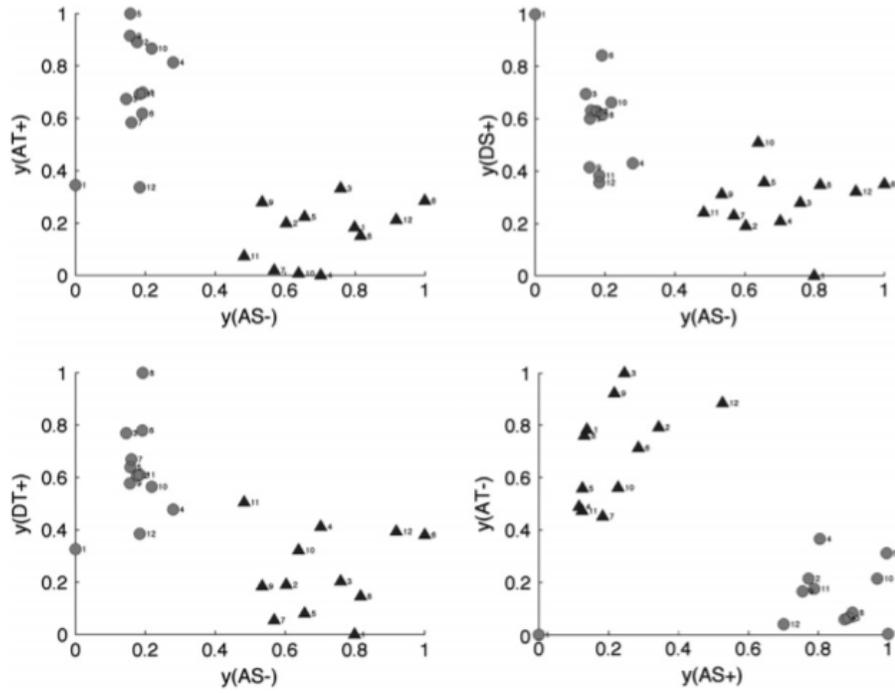


Figura 2.10: Se muestran pares de variables que separan claramente a los dos grupos estudiados. En círculos, el grupo PA, y en triángulos, el grupo PB.

# Capítulo 3

## Marco Teórico

El cerebro humano está conformado por  $10^{12}$  neuronas, que a su vez se comunican con otras neuronas siendo capaces de formar aproximadamente  $10^{15}$  conexiones. La topología de muchas de las redes que se forman se caracterizan por un agrupamiento más denso entre nodos vecinos y una corta trayectoria entre nodos distantes, debido a que hay pocas conexiones de largo alcance [[Bassett et Bullmore \(2006\)](#)].

Esta organización permite al cerebro llevar a cabo tareas altamente complejas, sin gastar toda la energía que tiene disponible, varía entre 0.5 y 2% el aumento del consumo de energía ante el procesamiento de estímulos externos [[Raichle et Mintun \(2006\)](#)]. Para ello son necesarias dos características coexistentes, la segregación e integración, que permiten por un lado tener regiones especializadas en distintas actividades y al mismo tiempo tener la capacidad de integrar información de otras regiones cerebrales que favorecen a la realización de estas tareas aunque están anatómicamente distantes.

Por lo anterior, en la teoría de sistemas dinámicos podemos equiparar al cerebro con otros sistemas que disipan energía debido a su interacción con el entorno, los cuales no utilizan toda la variedad de estados dinámicos posibles, es decir, prefieren moverse en un espacio fase restringido -atractor del sistema-. A lo que llamamos espacio fase es al conjunto de estados dinámicos posibles que puede utilizar el sistema, la dimensión del

espacio están determinadas por el número mínimo de variables, necesarias y suficientes para describir completamente el sistema. Por ejemplo, en el caso de un resorte con fricción y disipación de energía, interactuando con una fuerza externa, el número mínimo de variables que necesitamos para describirlo son dos, la posición y velocidad.

Para probar que estas dos variables son suficientes, imaginemos con ayuda del plano de la figura 3.1 que en el eje x tenemos la posición y en el eje y tenemos la velocidad, si tomamos la masa de nuestro resorte y colocamos en el contorno del atractor a la derecha del eje x tendríamos la posición máxima en la que puede estar nuestra masa con una velocidad cero, al soltar la masa esta va avanzar hasta alcanzar una velocidad máxima y una posición de cero, va seguir oscilando hasta alcanzar ahora del lado negativo del plano una posición cero y una velocidad máxima, intentando volver a su estado de reposo -atractor-, así comprobamos que con estas dos variables es posible conocer el comportamiento de nuestro sistema.

El resorte tiene una trayectoria cerrada en un espacio de fase bidimensional al que llamamos ciclo límite. En la figura 3.1 observamos que nuestro resorte tiene una fuerza externa que lo está empujando de forma constante. Lo que sucede al apagar esta fuerza externa como vimos anteriormente el resorte intentará volver a un estado de reposo, un punto fijo del espacio fase considerado el atractor. No obstante debido a que el cerebro es un sistema dinámico en constante actividad, capaz de ahorrar energía, conformado por una gran cantidad de neuronas y conexiones las dimensiones de su espacio fase son muchas, por lo que su atractor no es un punto fijo, las neuronas se sincronizan a pequeña y larga escala, permitiéndole tener un estado de equilibrio entre la actividad y el descanso, de modo que la dinámica cerebral se modula al rededor del atractor [Olguín-Rodríguez *et al.* (2018)].

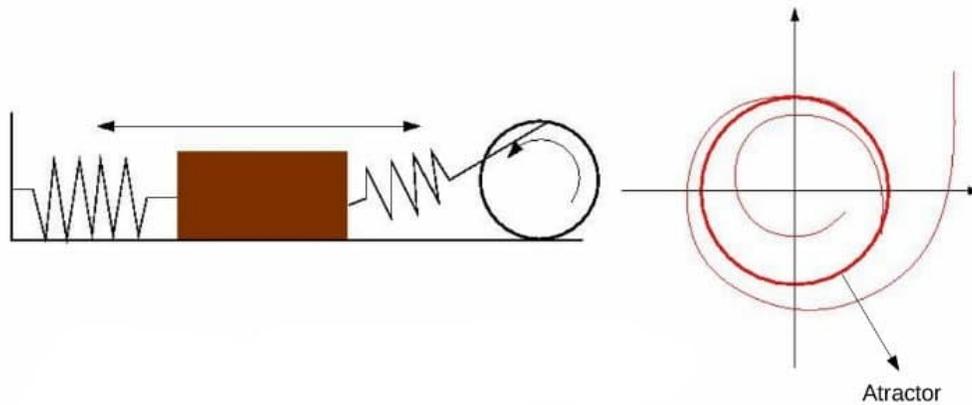


Figura 3.1: Resorte con fricción y fuerza externa. El atractor es un conjunto de puntos -círculo-.

Para el cerebro es fundamental mantenerse en un estado de equilibrio que favorezca a su funcionamiento, se cree que se mantiene en un punto crítico en el que es capaz de presentar diversos estados mentales o acciones al mismo tiempo, con el menor número de grados de libertad – áreas cerebrales especializadas – para generarlos [Chialvo *et al.* (2008)]. Debido a la constante exposición a estímulos externos que modifican de forma constante el funcionamiento de sus circuitos internos mantenerse en este punto crítico le permite ser capaz de recordar y aprender, si estuviera siempre en constante cambio no sería capaz de recordar y si por el contrario estuviera en un estado demasiado monótono no tendría la capacidad de adquirir nuevos conocimientos .

Podríamos decir que la dinámica cerebral son como pequeñas avalanchas, que al recibir una perturbación desencadena una actividad neuronal que recorre todo el cerebro, estas avalanchas necesitarían encontrarse en un estado de equilibrio - punto crítico - de modo que no sean ni demasiado breves, que no de tiempo al cerebro de codificar la información impidiendo la coherencia en las acciones o avalanchas demasiado intensas que lleven al cerebro a sufrir un terremoto devastador [Chialvo *et al.* (2008)].

Esta forma de trabajar del cerebro se ha relacionado en la teoría de sistemas dinámicos con el modelo de Ising. Por ejemplo, tenemos un material en ausencia de un campo magnético externo considerado ferromagnético porque a bajas temperaturas todos sus

espines están orientados en la misma dirección, pero cuando la temperatura va en aumento la orientación de estos espines cambia constantemente manteniendo una actividad correlacionada con sus vecinos a distancias a cortas, estas fluctuaciones permiten influir en todo el sistema modificando la formación de los grupos de espines orientados en la misma dirección.

En términos de sistemas complejos el cerebro cumpliría con las características que permiten distinguir uno, como ya vimos por la cantidad de neuronas que lo forman consta de un gran número de elementos, presenta no linealidad lo que indica que no podemos distinguir un sistema solo por la suma de sus partes, recibe retroalimentación de sus vecinos cercanos, lo que le permite ir corrigiendo errores y perfeccionando el sistema para un funcionamiento eficaz, tiene un orden espontáneo -falta de control central- que quiere decir que nuestro sistema está preparado para ordenarse de acuerdo a la suma de interacciones que tiene y no a partir de un control central que lo haría más propenso a presentar fallas, una de las características más sobresalientes es la emergencia, el cerebro al igual que cualquier sistema complejo es capaz de mostrar una actividad neuronal emergente que va más allá de la suma de procesos, genera procesos que solo se dan ante cierta interacción, manteniendo un orden jerárquico.

Müller et al. (2014) estudiaron los cambios de la conectividad funcional en la transición perictal de registros extracraneales de pacientes con epilepsia en el lóbulo temporal. Se utilizaron tres periodos: pre-crisis, crisis y post-crisis, se calculó una matriz promedio utilizando la correlación cruzada para cada periodo:

$$\langle C_{ij} \rangle = \frac{1}{N_T} \sum_{k=1}^{N_T} C_{ij}^k$$

Donde  $C_{ij}$  es mi matriz de correlación cruzada,  $i$  y  $j$  son los canales y  $N_T$  es mi número de segmentos en el tiempo, por lo tanto mi matriz será el promedio de los segmentos a lo largo del tiempo.

Encontraron que a pesar de las alteraciones drásticas de las oscilaciones cerebrales

en cada momento del ataque, el cerebro parece mantener una estructura de actividad estable a lo largo de la transición de fase a la que llamaron patrón estacionario, considerada la dinámica basal del cerebro. Al calcular la matriz de correlación sabemos que las correlaciones aleatorias producen una distribución que va estar alrededor de cero, sin embargo, en esta estructura es posible observar que los coeficientes de correlación entre los pares de electrodos fluctúan al rededor de un valor específico entre 1 y -1, a lo largo del tiempo se saturan alrededor de ese valor y por ello la distribución de cada coeficiente no es cero.

En la figura 3.2 se muestran los resultados para cada periodo, (A) pre-crisis, (B) crisis y (C) post- crisis. A la izquierda se muestran segmentos a lo largo de tres segundos, las señales están en banda ancha normalizada para los electros F4, P3 y Pz.. Los segmentos que se eligieron fueron de dos minutos antes de la crisis, antes de que termine la crisis y dos posteriores a la crisis, fueron referenciados al mediano. Las matrices de correlación promedio son las que se presentan al centro, permiten ver la similitud estructural entre los tres periodos al correlacionar entre pares de electrodos.

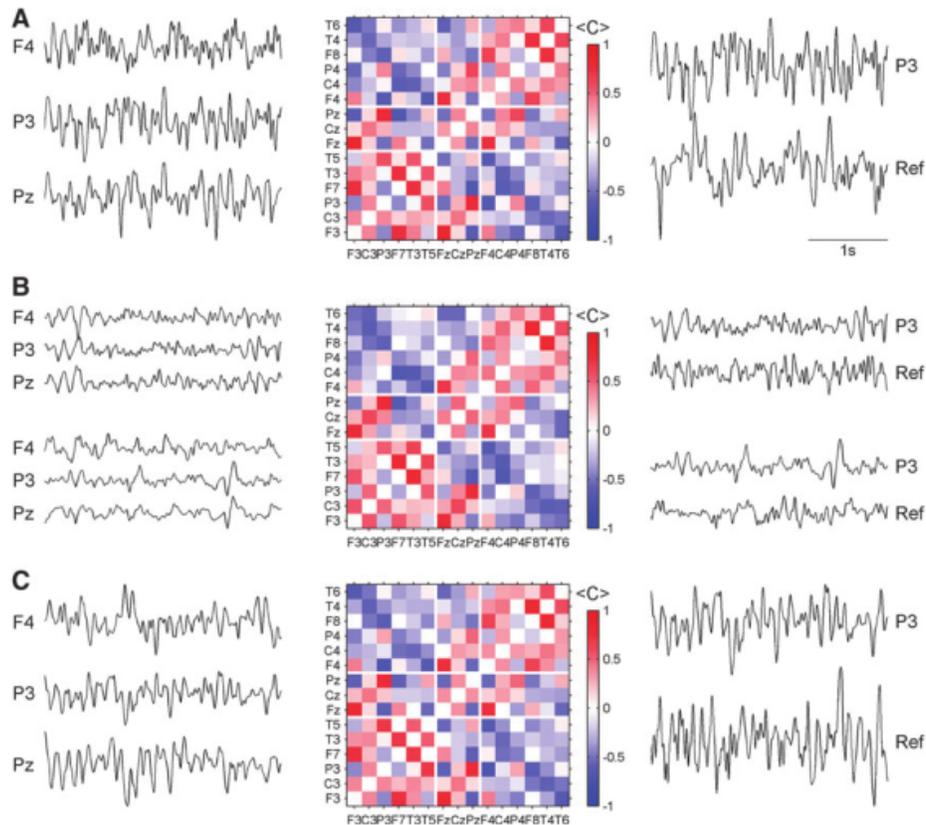


Figura 3.2: Resultados por periodo, los coeficientes de correlación promedio entre P3-F4 y P3-Pz son 0,63 y 0,77, respectivamente. Retomado de Müller, 2014. Reimpreso con permiso.

Para comparar el patrón de correlación entre las tres épocas, correlacionaron las matrices de todos los registros, obteniendo coeficientes de Pearson muy altos mayores a 0.6. Como se muestra en la figura 3.3 donde podemos ver la similitud entre los tres periodos.

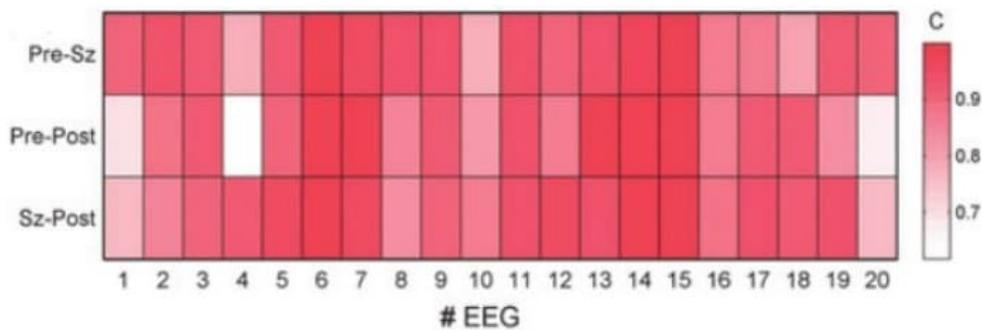


Figura 3.3: Coeficientes de Pearson entre los tres pares posibles de matrices de correlación promediados sobre los intervalos de pre-incautación, incautación y post-crisis, en el número total de EEG's. Retomado de Müller, 2014. Reimpreso con permiso.

Los autores argumentan que esta estructura llamada patrón estacionario es necesaria para mantener una operación eficiente, por lo que independientemente del estado fisiológico o la banda de frecuencia esta actividad estaría presente de forma similar en todos los sujetos. Las correlaciones que se presentan son positivas de forma intrahemisférica, mientras que de forma interhemisférica son en su mayoría negativas, lo que indicaría que dentro del mismo hemisferio las oscilaciones de las neuronas están en fase, mientras que las oscilaciones con respecto al otro hemisferio están en contra fase, lo cual ayuda al cerebro a mantener un equilibrio al integrar la información proveniente de los diferentes circuitos.

Olguín et al. en el 2018, corroboraron la existencia del patrón estacionario propuesta en el 2014 por Müller et al.,. Bajo la hipótesis de que independientemente de la presencia de una patología o condición mental en el que se encuentren los sujetos la dinámica cerebral presenta una estructura estable, se utilizaron 72 registros entre los cuales se encontraban sujetos en distintas etapas de sueño – REM, despierto, fase 1,2,3 y 4 - , sujetos con epilepsia y registros de sujetos en estado de reposo – dos minutos con ojos abiertos y ojos cerrados - . Los resultados muestran la estructura estable en el tiempo entre sujetos y grupos, mostrando correlaciones con coeficientes de correlación arriba de 0.4

Debido a la variabilidad de la muestra se puede confirmar que el patrón es una car-

característica genérica en la dinámica cerebral, más allá de la condición fisiológica, similar a la red de reposo que se ha encontrado en resonancia magnética. Las ligeras diferencias – no significativas – entre condiciones permitieron plantear que a través de las desviaciones al patrón estacionario, que consiste en restar al patrón las matrices de correlación por condición, sería posible distinguir diferentes estados fisiológicos, pues al hacer la resta quitamos la actividad base del cerebro y nos quedamos con la que corresponde a cada condición.

Los resultados de las desviaciones permitieron distinguir los cambios dinámicos en los distintos estados fisiológicos e incluso en registros en estado de reposo permitieron dividir los grupos en adultos jóvenes y viejos, por lo que se sugiere que este patrón cambiaría con la edad.

# Capítulo 4

## Planteamiento del Problema

Bajo la hipótesis de que existe una estructura basal estable de la dinámica cerebral a lo largo del tiempo a la que llamamos patrón estacionario y que esta es independiente de la condición o tarea mental que se esté realizando y que además como explicamos en el marco teórico puede estar variando con la edad, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿El patrón estacionario está presente en lactantes sanos nacidos a término y en lactantes prematuros con LPV a la edad de 11 meses?

Hipótesis 1: Si el patrón estacionario es la dinámica base del cerebro al rededor de la cual se modulan todas sus funciones y no depende de la condición fisiológica, tarea o banda de frecuencia, será posible observarlo desde edades tempranas, en este caso en lactantes sanos y prematuros con LPV de 11 meses.

Los experimentos realizados por Avecilla, anteriormente descritos, mostraron que la actividad electrofisiológica analizada con PRE's es distinta entre la población de lactantes sanos nacidos a término y lactantes prematuros tardíos con LPV a edad corregida de 11 meses.

¿es posible que analizando toda la red funcional también podamos identificar diferencias en el comportamiento de la actividad eléctrica entre los grupos?

Hipótesis 2: La LPV afecta la sustancia blanca por lo que es posible que las conexiones

en estos lactantes estén interrumpidas y la cantidad de conexiones de largo alcance sea menor, por lo tanto esperamos que al incluir toda la red funcional correlacionando todos los electrodos también sea posible observar estas diferencias al comparar los patrones de forma inter e intra grupal.

Los registros están divididos en cuatro condiciones de acuerdo a los estímulos que se utilizaron en la tarea ¿Es posible distinguir entre las cuatro condiciones? ¿el comportamiento de la red funcional de cada grupo en cada condición será distinto?

Hipótesis 3: De acuerdo a lo observado en los trabajos anteriores a través de las matrices de correlación no será posible observar las diferencias entre las cuatro condiciones, pero si calculamos las desviaciones al patrón estacionario esto deber ser posible, por lo tanto esperamos que las correlaciones entre las matrices del patrón estacionario sean altas mostrando similitud intergrupala, pero las matrices de las desviaciones muestren diferencias entre ellas.

## **4.1. Metodología**

El estudio fue realizado de acuerdo con los “Principios éticos para la investigación médica que involucran seres humanos”, establecidos en la Declaración de Helsinki.

### **4.1.1. Adquisición de datos**

Se utilizaron los registros de los lactantes sanos nacidos a término y los lactantes prematuros tardías con LPV del experimento de Vecilla et al. (2010) anteriormente descrito. Los participantes son usuarios de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Augusto Fernández Guardiola”, del Instituto de Neurobiología de la UNAM.

Todos cuentan con diversas evaluaciones, una evaluación neuropediátrica clínica utilizando los criterios de evaluación neurológica de Amiel-Tison (2001;2002), se obtuvieron imágenes de RM usando un resonador Philips Intera de 1 Tesla. Los cortes fueron axiales

en secuencias T1W, T2W, PDW, T2FLAIR y T2\*EPI. También se obtuvieron cortes coronales y sagitales con las secuencias T1W, T2W y PDW. Se realizó un EEG clínico. Se obtuvieron potenciales evocados visuales (PEVs) y auditivos del tallo cerebral (PEATC) y potenciales de estado estable 40 (PEE) evaluados por un neurofisiólogo clínico. Basado en estos estudios se determinó a que grupo pertenecía cada lactante.

#### **4.1.2. Sujetos**

- Grupo control: 12 lactantes nacidos a término, con datos de normalidad en las evaluaciones mencionadas en el apartado anterior.
- Grupo experimental: 12 lactantes prematuros tardíos con LPV, los criterios de inclusión fueron:
  1. Nacimiento prematuro entre 30 y 36 semanas de gestación.
  2. Presentaban signos neurológicos anormales de leves a moderados de acuerdo con los criterios de evaluación neurológica de Amiel-Tison (2001;2002).
  3. Presentaban LPV no quística con daño difuso a la sustancia blanca.
  4. Se reportó un EEG normal, sin actividad paroxística
  5. PEVs normales
  6. PEATC y potenciales de estado estable normales.

#### **4.1.3. Registros de EEG**

El registro fue realizado usando un sistema Medicid 4 (Neuronic Mexicana) con amplificadores diferenciales. Se usó el programa TrackWalker v 5.0 para adquirir los datos. La impedancia de los electrodos fue mantenida por debajo de 5 k $\Omega$ . Se colocó a los lactantes una gorra Electro-Cap, equipada con los electrodos del sistema internacional de registro

10/20: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, Fz, Cz, Pz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2. Se utilizó la referencia de lóbulos auriculares cortocircuitados. El tiempo de muestreo fue de 5 ms, determinando un filtro de banda de 0.2 y 30 Hz.

La edición se hizo fuera de línea tomando una ventana de 700 ms antes del estímulo y una de 700 ms post-estímulo, como se observa en la figura 4.1.

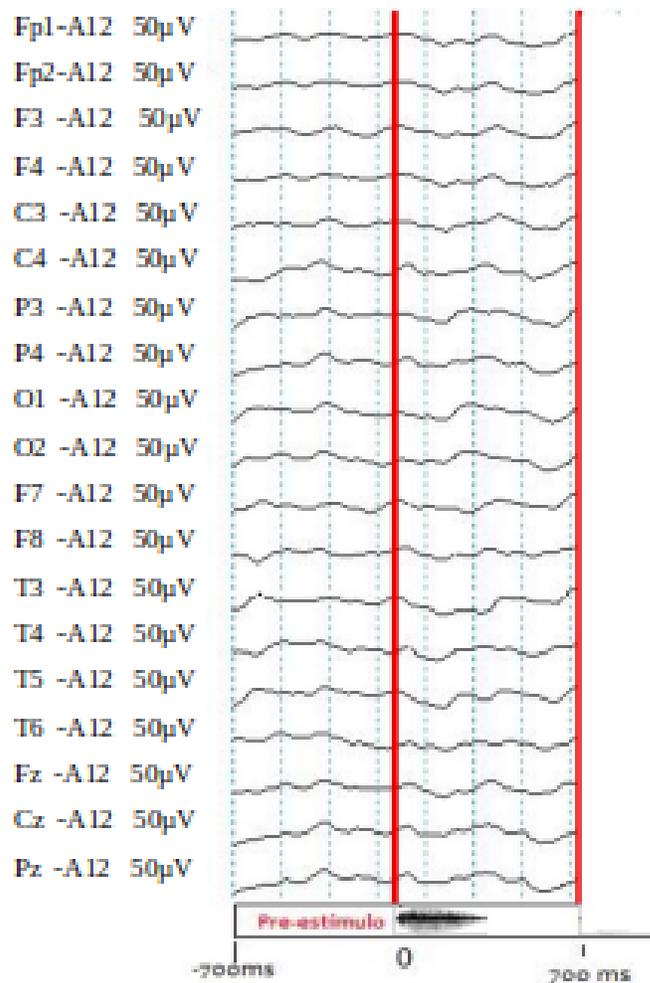


Figura 4.1: La ventana está formada por 700 ms pre-estímulo y 700 ms post-estímulo.

### Condiciones del registro

El registro se realizó cuando los lactantes tenían 46 semanas de edad, mientras realizaban la tarea de percepción fonética descrita en los antecedentes. Para tomar el registro

fue necesario que los lactantes estuvieran dormidos - en etapa dos -, con la finalidad de disminuir el ruido en el registro. Para lograr que se durmieran se pidió a los padres que los despertaran a las 5 de la madrugada y no los dejaran dormir hasta la hora del estudio - entre 8 y 12 de la mañana - . Los lactantes tenían la cabeza limpia y seca, una vez que tenían colocado el gorro se le pedía al padre o cuidador que lo alimentaran utilizando biberón o pecho. El registro se llevó a cabo en una cámara sonoamortiguada, en condiciones estables de temperatura y en semipenumbra.

## **4.2. Propuesta de análisis**

### **4.2.1. Pre- procesamiento**

- Se dividieron los registros por condición en cada tipo estímulo, teniendo cuatro registros por sujeto, uno para pre-sílaba, post-sílaba, pre-tono y post-tono.
- Posteriormente, se aplicó a todos un filtro pasa bajo con un corte de 30 Hz y uno pasa alto con un corte de 2 Hz, en bandas de frecuencia de 1 Hz, teniendo un total de 29 bandas al agregar un corte de banda ancha de 2 a 30 Hz.
- Para minimizar la inducción de correlaciones espurias se hizo una transformación en la referencia al mediano.

### **Espectro de Potencia**

Se calculó el espectro de potencia con la finalidad conocer como esta distribuida la potencia en las distintas frecuencias que componen la señal en banda ancha. El espectro de interés en la señal de EEG's de los lactantes se considero entre los 2 y 30 Hz. En las figuras 4.2 y 4.3 se puede observar como era de esperarse que debido a la actividad eléctrica característica a la edad de los lactantes que las bandas bajas presenten mayor potencia, debido a la inmadurez de la corteza cerebral.

Lo que vemos en las imágenes es el valor de la potencia absoluta en banda ancha, esta nos permite medir la amplitud y frecuencia de las oscilaciones de un conjunto neural en un tiempo, lo que hace posible identificar cambios y patrones de la actividad eléctrica. En el eje y vemos los electros y en el eje x las bandas la escala de color va del máximo valor de potencia en amarillo al mínimo en tonos de azul.

En los sujetos sanos el valor máximo de la potencia esta alrededor de 500  $\mu\text{V}$ , la máxima potencia para todos los electros se concentra en las bandas bajas al rededor de las primeras 5 o 6, para ambos estímulos las bandas altas a partir de la 27 presentan los valores más bajos.

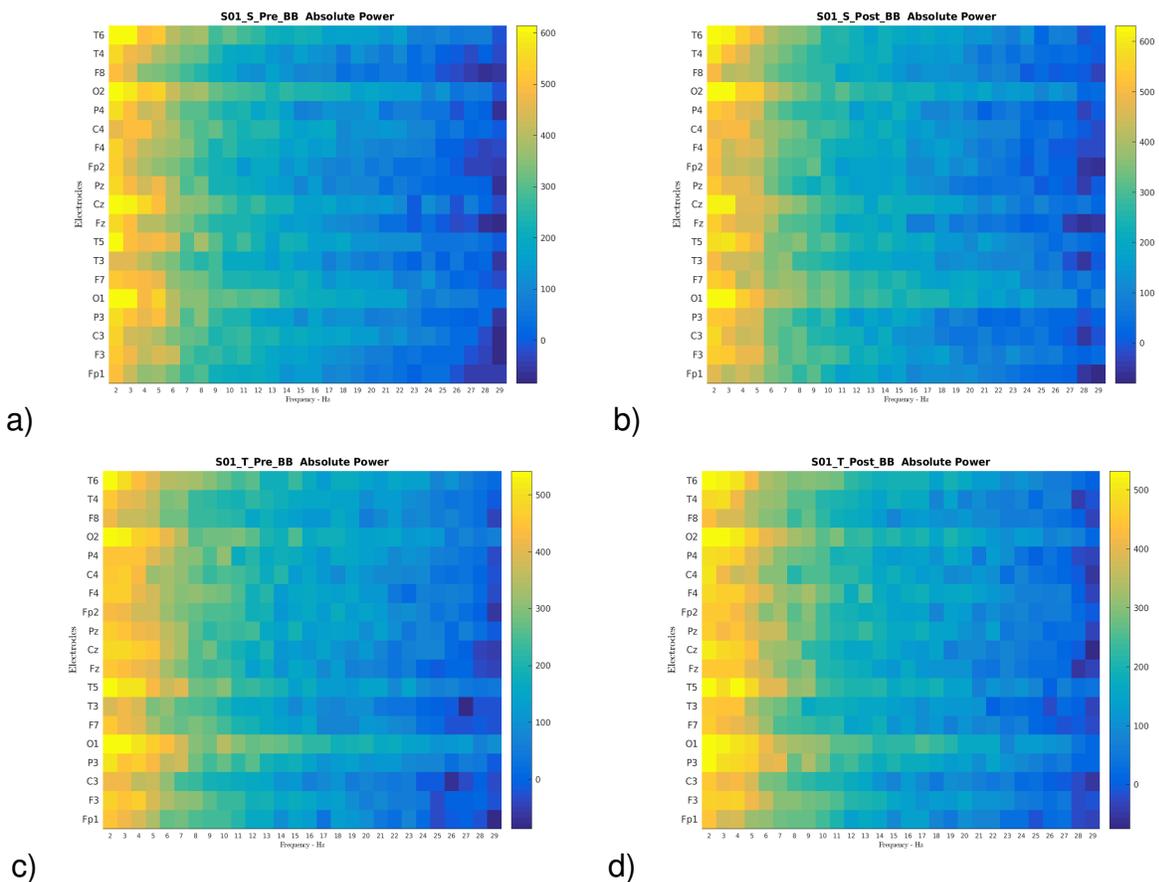


Figura 4.2: Ejemplos de los espectros de la potencia absoluta de un sujeto sano para las cuatro condiciones, a) condición pre-sílaba, b) condición post-sílaba, c) condición pre-ono y d) condición post-ono.

En los sujetos prematuros con LPV la máxima potencia oscila entre los 1000 y 900  $\mu\text{V}$

y la mínima esta entre 100 y 200  $\mu\text{V}$ , los electrodos T4, F8, F4, Fp2, Fz, F7, C3, F3 y Fp1 son más cercanos a los valores que obtuvieron los lactantes sanos en su máxima potencia, las primeras bandas también muestran las potencias máximas y a partir de la banda 25 es posible observar las menores potencias. Estas diferencias entre las potencias nos da indicios de que cada grupo esta realizando procesos distintos para responder a cada condición de la tarea.

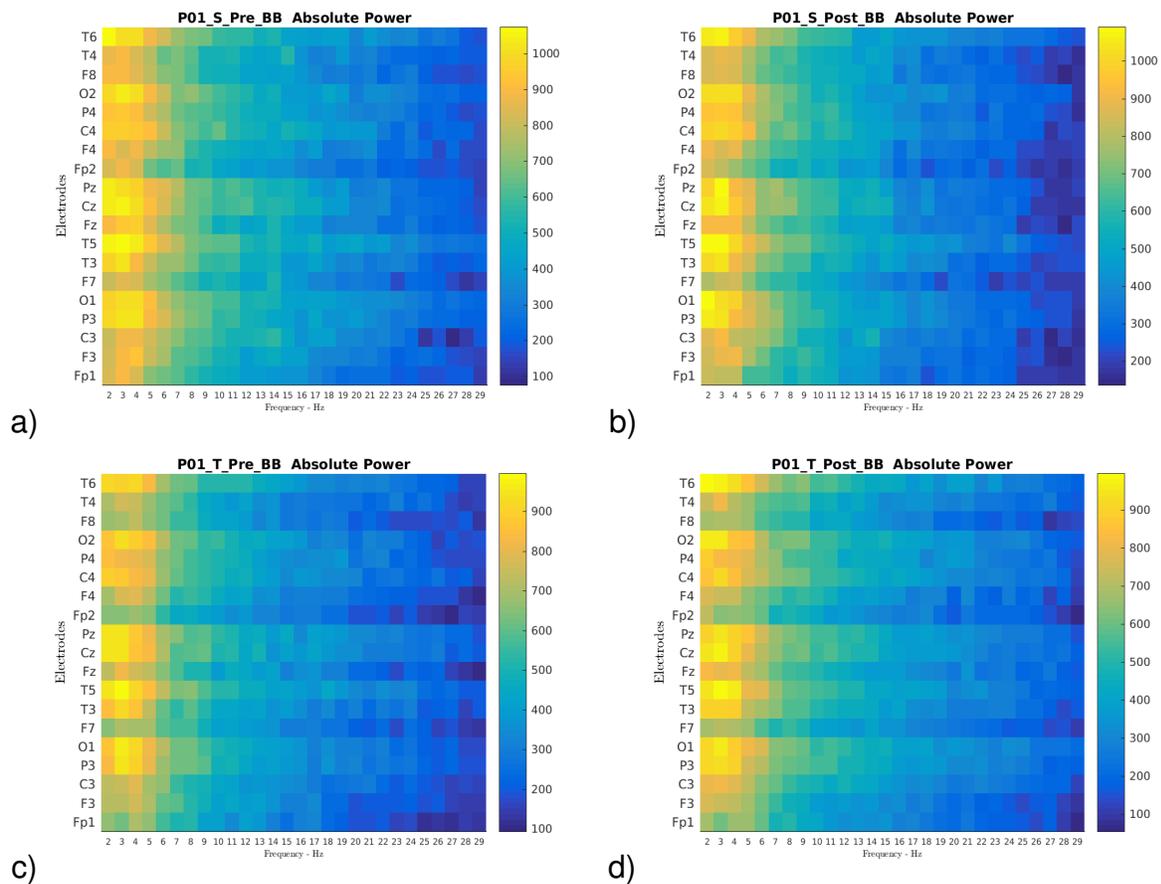


Figura 4.3: Ejemplos de los espectros de la potencia absoluta de un sujeto con LPV para las cuatro condiciones, a) condición pre-sílaba, b) condición post-sílaba, c) condición pre- tono y d) condición post- tono.

#### 4.2.2. Patrón Estacionario

Cada registro consta de 19 series de tiempo, una por electrodo, cada una tiene N milisegundos que dividimos en segmentos sin traslape de 700 ms -140 puntos-, de ca-

da segmento se hace una matriz de correlación cruzada, con dimensión de 19 por 19. Se promedian las matrices de correlación sobre todos los sujetos del grupo, para cada una de las condiciones por cada banda, posteriormente se promedian las cuatro condiciones por banda y eso nos da como resultado un patrón estacionario grupal - a término y prematuros- para cada banda.

Debido a las comparaciones que nos interesaban en los resultados reportamos el patrón de la dinámica cerebral individual por grupo para cada banda y grupal por banda. La correlación cruzada nos ayuda a interpretar una red considerando la posición de los electros, a mayor coeficiente de correlación más corta es la conexión y hay una mejor transferencia de información entre las regiones (Müller, 2014).

La figura 4.4 una caricatura de como se calculó el patrón estacionario.

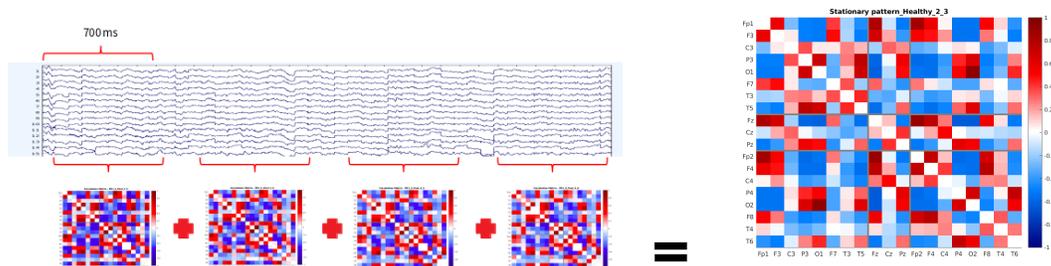


Figura 4.4: Caricatura del patrón estacionario

# Capítulo 5

## Resultados

### 5.1. Patrón Estacionario

Se estimaron las matrices de correlación para los miembros del grupo de lactantes sanos nacidos a término y los lactantes prematuros con LPV en bandas de 2 a 30 hz, en pasos de 1 hz y una banda ancha que las incluye todas, en las cuatro condiciones Pre-sílaba -S\_Pre -, Pre-tono - T\_Pre -, Post-sílaba -S\_Post - y Post-tono -T\_Post-.

La figura 5.1 es un ejemplo de la forma en como se van a presentar los resultados de las matrices de correlación.

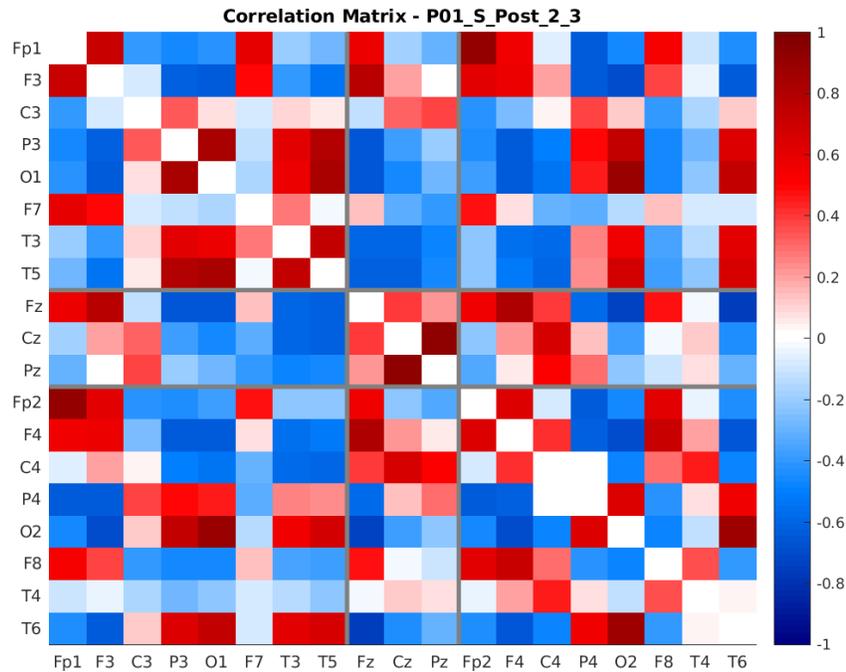


Figura 5.1: Ejemplo de una matriz de correlación.

Todas las matrices son simétricas respecto a la diagonal principal, puesta en cero -blanco- para contrastar con lo demás coeficientes. La diagonal va del lado superior izquierdo al inferior derecho, reflejando dos triángulos -inferior y superior - que contiene la información de todos los pares de correlación entre todos los electrodos.

La matrices contienen dos líneas horizontales y dos verticales en color negro para separar las zonas de interés. La estructura de cada matriz muestra en el cuadrado superior izquierdo los coeficientes de correlación intrahemisférica izquierda, mientras que el el cuadrado inferior derecho muestra los coeficientes de correlación intrahemisférica derecha. El cuadrado en la parte inferior izquierda y superior derecha muestran los coeficientes de correlación interhemisférica. El rectángulo ubicado de forma horizontal a la izquierda y vertical en la parte superior muestran los coeficientes de correlación entre los electrodos centrales y los del hemisferio izquierdo, mientras que el rectángulo horizontal a la derecha y vertical inferior indican los coeficientes de correlación entre los electrodos

centrales y los del hemisferio derecho. El pequeño cuadrado al centro de la matriz son los coeficientes de correlación entre los electrodos centrales.

En la figura 5.2 se muestra un ejemplo de las matrices de correlación individual de un sujeto sano nacido a término en las cuatro condiciones. Cada una de las doce matrices presenta en ambos ejes los 19 electrodos y la barra de color va de -1 en azul a 1 en rojo. Los renglones de la figura son cada una de las condiciones en el siguiente orden: pre-sílaba, post-sílaba, pre-tono, post-tono y en las columnas están las bandas, la primera de 2 a 3 hz, la segunda de 16 a 17 hz y por último la banda ancha que va de 2 a 30 hz. Se puede observar que entre todas matrices hay una gran similitud en los valores de correlación tanto positivos como negativos, lo que quiere decir que la dinámica cerebral se mantiene a lo largo del tiempo, en todas las bandas de frecuencia y condiciones.

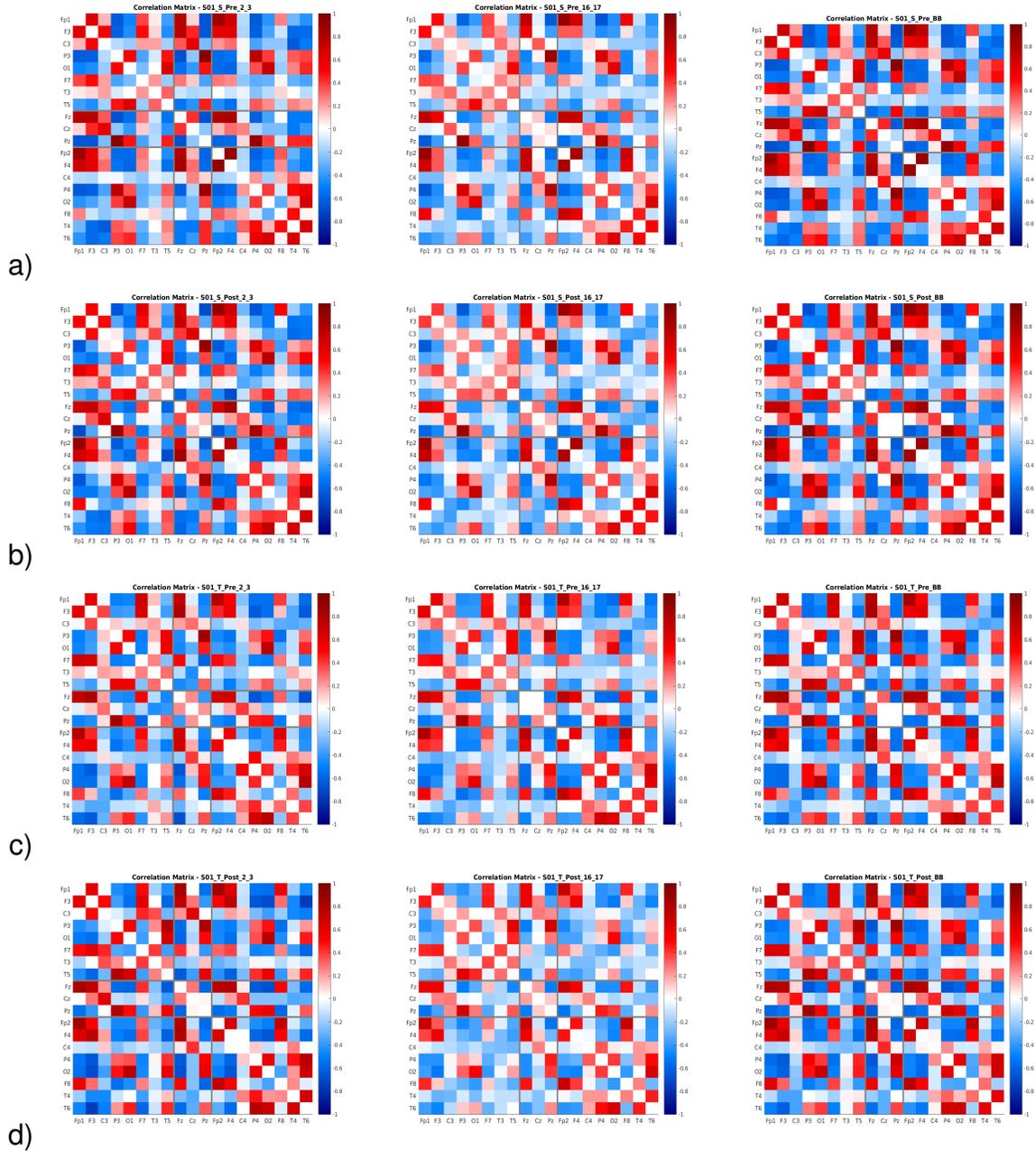


Figura 5.2: Matriz de correlación por condición de un bebé sano nacido a término. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.

Las matrices muestran sutiles diferencias entre bandas en la fuerza de los valores de correlación siendo más débiles en las bandas medias, entre condiciones Pre y Post de

cada estímulo también se muestran cambios en la fuerza de correlación entre algunos electrodos. Por ejemplo, entre los electrodos C3 y Fp1 en las bandas de 2-3 y BB para sílaba son positivas en Pre y cero en Post, es decir, desaparece la relación entre los electrodos, mientras que en las bandas medias el cambio es más sutil, en la condición de tono estas diferencias parecen ser aún menos evidentes.

En las matrices por condición de los lactantes prematuros con LPV -figura 5.3- al igual que lo observamos en los lactantes sanos se muestran sutiles diferencias en la fuerza de correlación entre bandas y condiciones. Las matrices de Pre y Post para cada estímulo también muestran cambios en la fuerza de correlación.

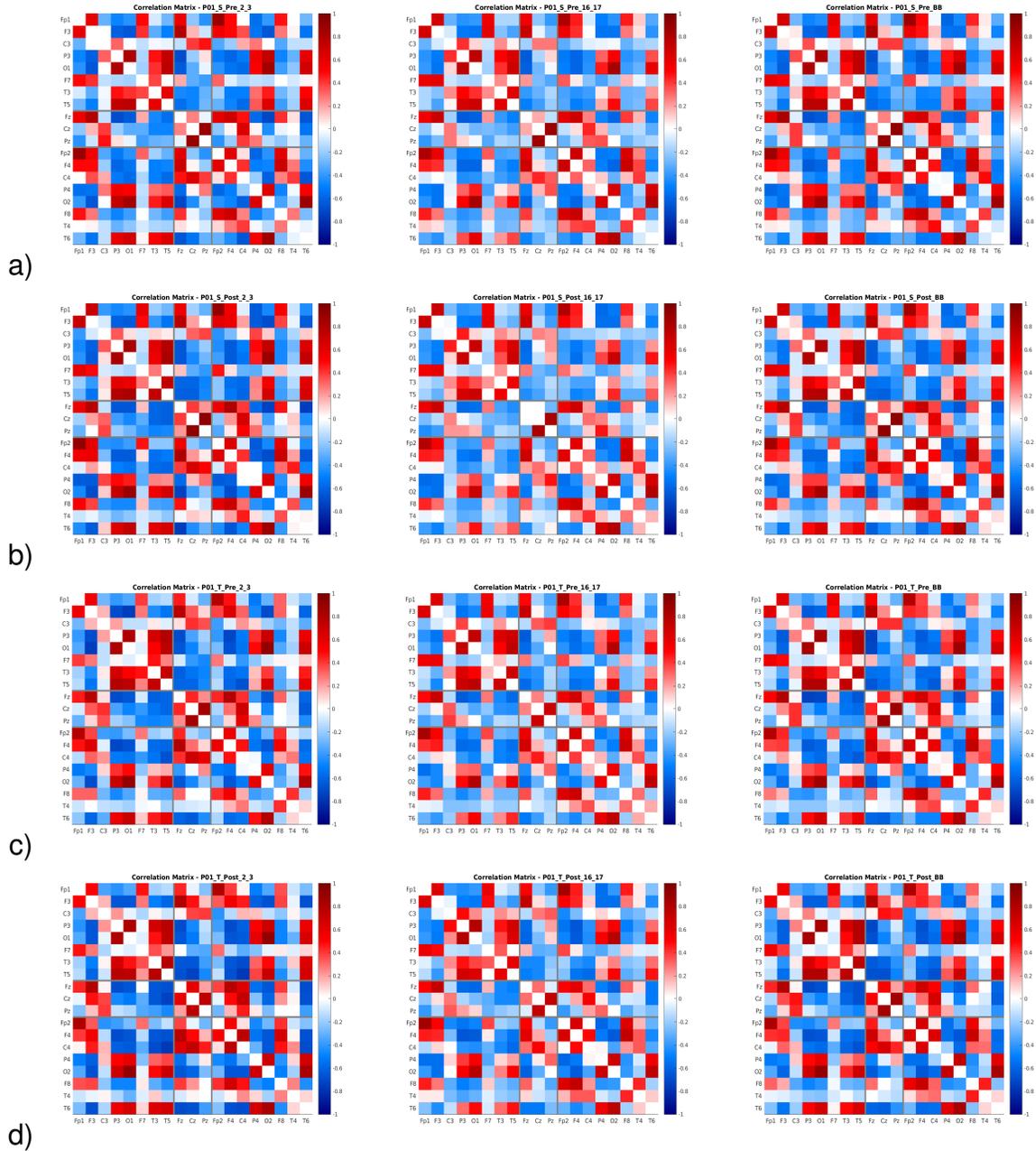


Figura 5.3: Matriz de correlación por condición de un bebé prematuro con LPV. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.

En este caso tomamos como ejemplo los electrodos Pz y F3 en los cuales desaparece la relación entre ellos para las bandas de 2-3 y BB en los estímulos de pre-sílaba son

negativas y es cero en post, mientras que en las bandas medias en pre es cero y en post tienen una correlación positiva.

Las fluctuaciones en las correlaciones promedio entre condiciones es diferente a cero e incluso algunos valores son altos, a pesar de las sutiles diferencias esto indica una estructura estable a lo largo del tiempo para ambos grupos, podríamos decir que las variaciones entre electrodos son producto de las perturbaciones propias de la condición del grupo o tarea.

En pacientes epilépticos y en diferentes fases de sueño se mostró que las correlaciones interhemisféricas eran en su mayoría negativas y las intrahemisféricas positivas, esto no es tan claro en los patrones para lactantes aunque se puede observar una tendencia a seguir la misma estructura, suponemos que esto se debe a que al estar en un periodo crítico para la formación de conexiones, la dinámica cerebral presenta mayor desorganización.

Para estudiar las diferencias y similitudes entre condiciones, para cada sujeto se estimó la correlación en las posibles combinaciones de las condiciones. Recordemos que las condiciones que se tenían en el experimento eran cuatro pre-sílaba, pre-tono, post-sílaba y post-tono, utilizamos todas las posibles combinaciones y obtuvimos seis:

1. Pre-tono/Post tono (TPre-TPost)
2. Post-sílaba/Post-tono (SPost-TPost)
3. Post-sílaba/Pre-tono (SPost-Tpre)
4. Pre-sílaba/Post-tono (SPre-Tpost)
5. Pre-sílaba/Pre-tono (SPre-Tpre)
6. Pre-sílaba/Post-sílaba (SPre-SPost)

En la figura 5.4 se muestran las correlaciones intra grupales.

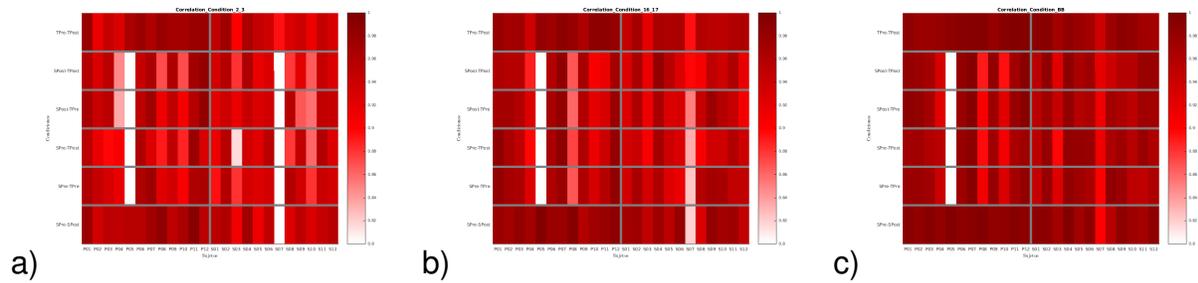


Figura 5.4: Muestra la correlación intragrupal por condiciones, a) Correlaciones en la banda 2-3, b) banda 16-17 y c) banda BB.

Las tres subfiguras en cada renglón presentan las combinaciones de las condiciones siguiendo el orden anteriormente numerado y cada fila es un lactante, los primeros doce son los prematuros con LPV y los últimos son los sanos nacidos a término. La primer subfigura representa la banda de 2 a 3 hz, la segunda de 16 a 17 hz y la tercera es banda ancha, la barra de color 0.8 a 1.

Como podemos observar todas las correlaciones están arriba de 0.8. A pesar de las ligeras diferencias entre los valores de correlación para pre-silaba/post-silaba y pre-ono/post-ono en el grupo de prematuros donde son más cercanas a uno, no es posible distinguir claramente ellas, ni con el resto de las condiciones debido a lo sutil de las diferencias. Para comprobar si a pesar de la fuerte similitud entre todos los sujetos para cada condición era posible diferenciar entre condiciones se realizó la prueba estadística no paramétrica de Wilcoxon que nos permite saber si hay diferencias entre las medias. Las subfiguras siguen el mismo orden que la anterior -figura 5.4-, pero la barra de color va de 0 a 0.1 debido a que solo nos interesan los valores p estadísticamente significativos.

Los resultados presentados en la figura 5.5 arrojan que estadísticamente no es posible diferenciar entre condiciones por grupo en ninguna banda, todos los valores p están sobre 0.1.

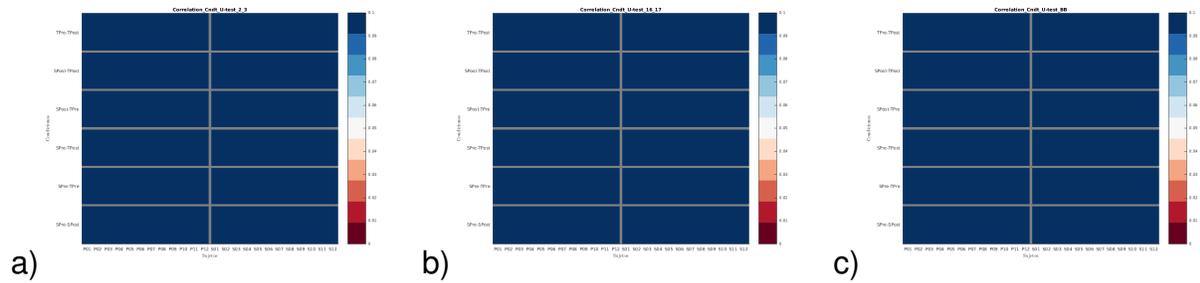


Figura 5.5: Muestra los valores p de la prueba Wilcoxon, a) banda 2\_3, b) banda 16\_17 y c) banda BB.

Hasta ahora hemos observado que las matrices de correlación por condición muestran valores altos y no es posible distinguir entre ellas, a pesar de que en algunos sujetos parecen mostrar mayor variabilidad de los coeficientes para algunas condiciones. Con el fin de encontrar diferencias tanto a nivel intra como inter grupal en las distintas condiciones, se estimó la correlación sobre los dos grupos en cada condición para las 29 bandas. En la figura 5.6 se presenta un ejemplo.

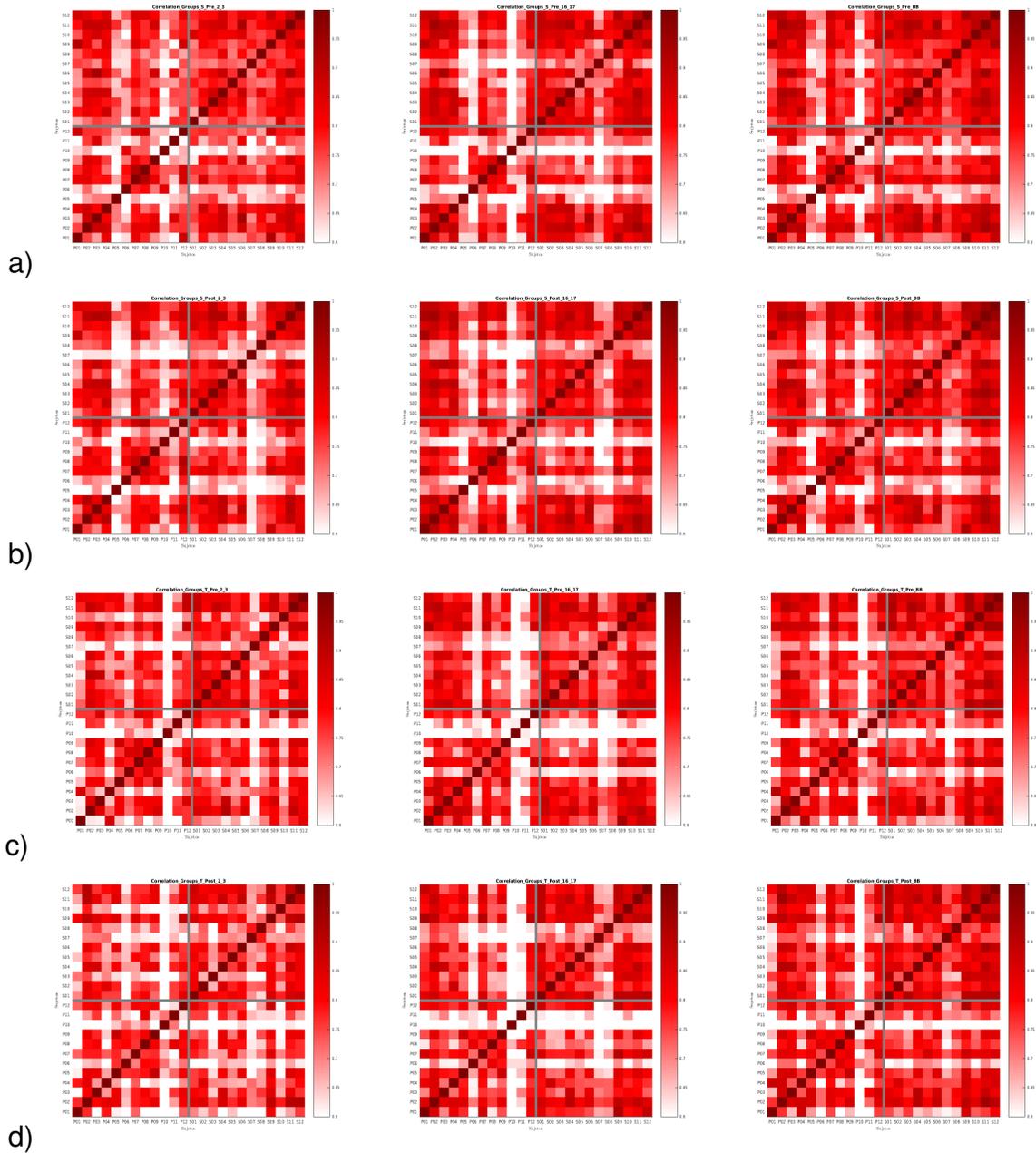


Figura 5.6: Matrices de correlación inter e intra grupo para cada condición. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.

Las matrices en ambos ejes presentan cada uno de los sujetos por grupo, los primeros doce son del grupo de prematuros y los últimos el grupo de sanos nacidos a término. La diagonal está en un tono más oscuro va del cuadrante inferior izquierdo al cuadrante

superior derecho, la barra de color va de 0.6 a 1.

En las condición de sílaba durante el pre-estímulo las correlaciones intragrupal en el grupo de lactantes sanos son más altas que en los prematuros por arriba de 0.65, mientras que en el post-estímulo ambos grupos están sobre 0.6 excepto para BB donde siguen siendo mayores a 0.65, en todas las bandas, se observa mayor variabilidad entre prematuros. En la condición de tono también se observa mayor variabilidad en prematuros y mayor cantidad de coeficientes de correlaciones de 0.6 e igual que en el estímulo de sílabas en banda ancha el grupo sanos tiene correlaciones más altas de 0.65.

Esperábamos encontrar mayor similitud intra grupal y mayores diferencias inter grupales, pero los valores tan altos de correlación en ambos casos dificultan poder discriminar entre ellos, para compararlos utilizamos la prueba de Wilcoxon, unimos los resultados intragrupales y lo comparamos con los valores intergrupales. La figura 5.7 muestra las comparaciones para las cuatro condiciones.

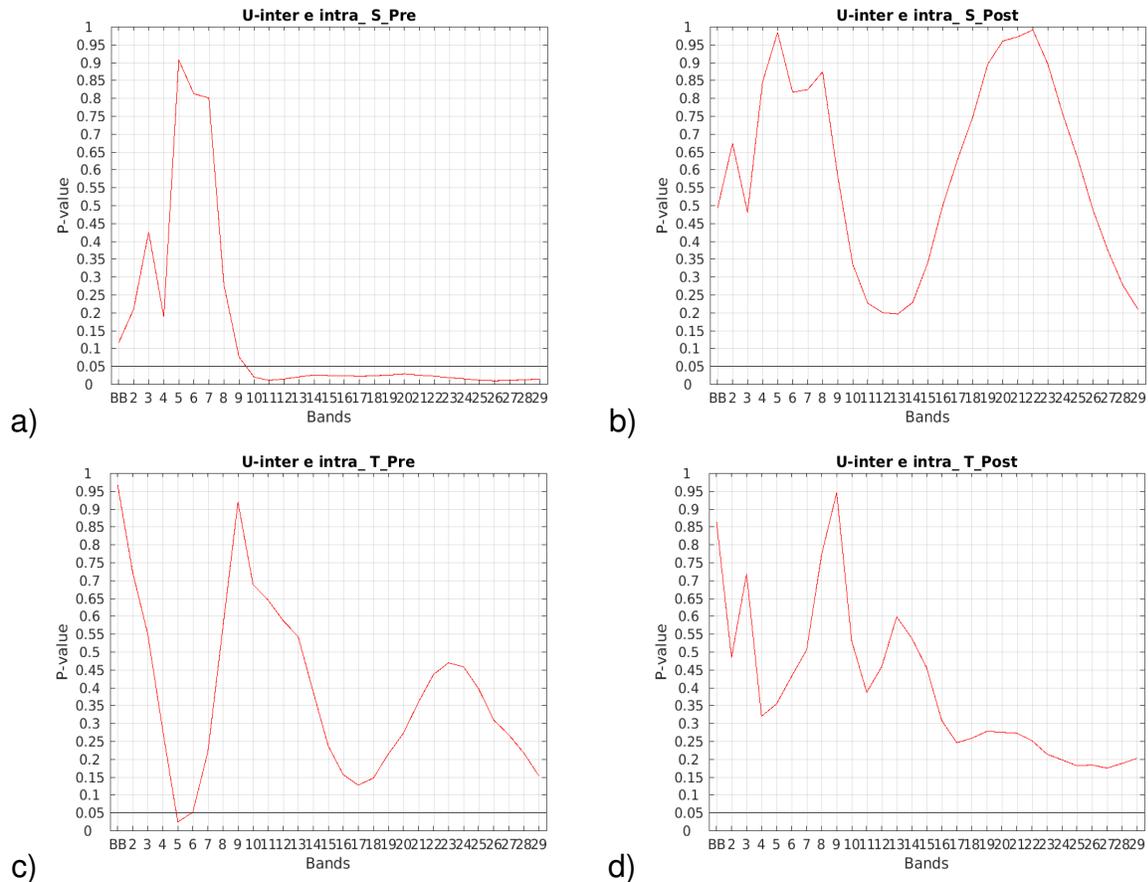


Figura 5.7: Comparaciones intra e inter grupales de las matrices de correlación por condición. En el eje y se presentan los valores p y en el eje x las 29 bandas de frecuencia, se marco una línea en 0.05 que es nuestro valor de significancia.

Los resultados muestran que solo en las condiciones pre logramos identificar diferencias estadísticamente significativas sobre todo en pre-sílaba donde a partir de la de la banda de 10 hz todos los valores son menores a 0.05, en pre-tono en las bandas 5 y 6 también es significativo.

En las condiciones pre los lactantes estaban en silencio, esperábamos que entre los estímulos en la condición pre las curvas fueran más similares y llama la atención que sea justo en las bandas 5 y 6 que para tono fueron significativas que en sílaba presenten los valores más altos, creemos que esto puede deberse a la dificultades propias de una tarea en silencio donde se tiene poco control de la actividad que realiza el sujeto. En ambas condiciones post no es posible diferenciar entre las correlaciones intra e inter grupales.

Por último, en forma de resumen se muestran los resultados de la prueba de correlación y Wilcoxon estimada entre grupos, para cada condición a lo largo de las 29 bandas. En la figura 5.8 se muestra los valores de ambas pruebas en las 29 bandas de frecuencia.

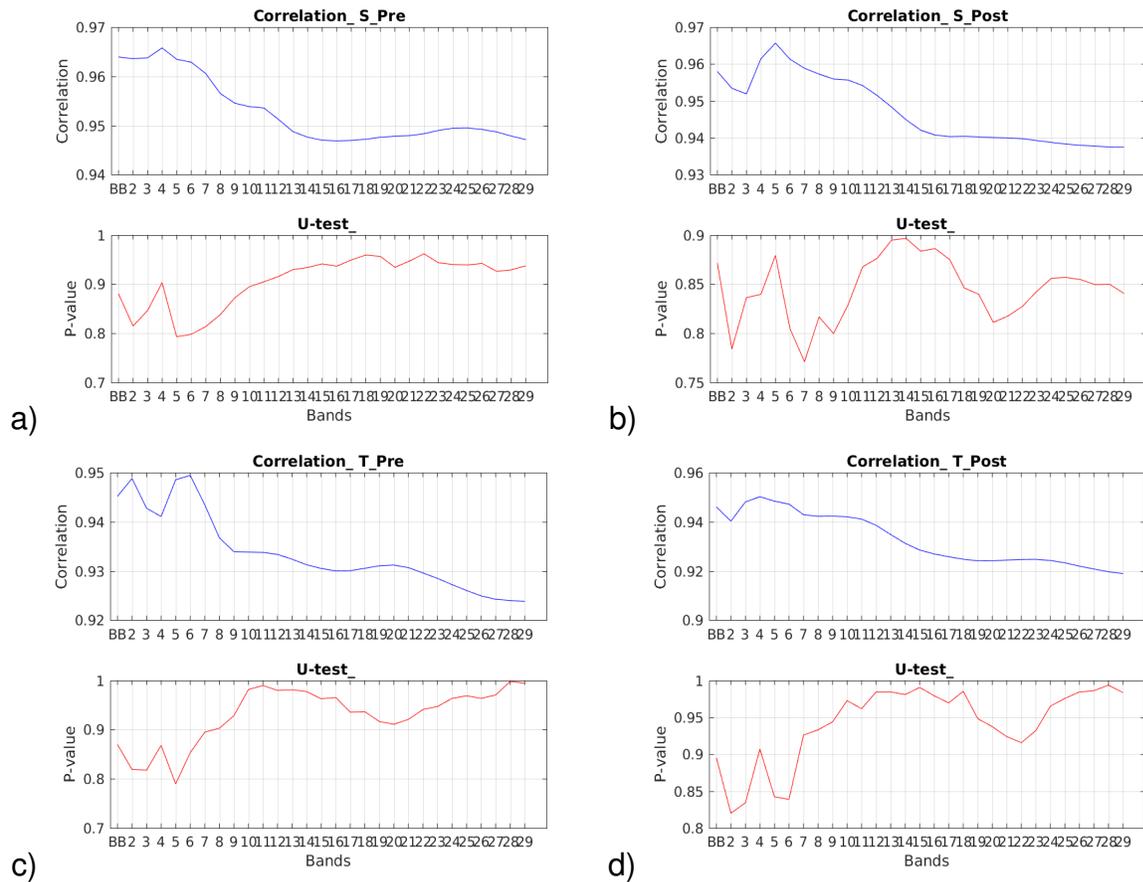


Figura 5.8: Correlación y prueba Wilcoxon entre las matrices de correlación de los grupos por condición, en todas las bandas, a) condición pre-sílaba, b) post-sílaba, c) pre-tono y d) post-tono.

Los resultados muestran que para todas las condiciones los valores de correlación están sobre 0.9, en los estímulos de sílabas los valores de correlación parecen tener un decaimiento a partir de la banda 11 en pre y 10 en post, manteniendo valores menores hasta la última banda, aparece un pico de valor más alto en la banda de 4 para pre y 5 para post. Para los estímulos de tono el decaimiento en post es a partir de la banda 11 y no está tan marcado como en pre a partir de los 6 hz, su pico más alto está en la banda

4 para post y en pre podemos distinguir tres en 2, 5 y 6.

En la prueba de rangos ningún valor de p es significativo todos son mayores a 0.75, por lo que aceptamos la hipótesis nula de que las medias de las dos muestras son iguales, lo cual corrobora que no podemos diferenciar entre las condiciones en ninguna banda.

Ya que corroboramos que no es posible distinguir entre las cuatro condiciones, por lo tanto ahora podemos calcular el patrón estacionario para lo cual promediamos sobre las cuatro condiciones en cada banda de frecuencia y sujeto. La figura 5.9 muestra un ejemplo de las matrices del patrón estacionario para un lactante sano nacido a término.

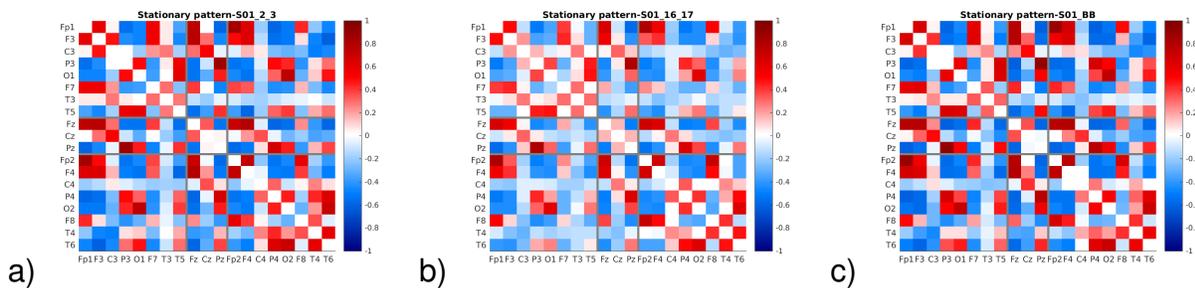


Figura 5.9: Patrón estacionario de un bebé sano nacido a término. La matriz a) es para la banda de 2 a 3 hz, b) de 16 a 17 hz y c) banda ancha.

Las matrices son simétricas y mantienen las mismas características que en las matrices de correlación por condición. Observamos gran similitud entre las tres matrices, sin embargo, en la banda central de 16 a 17 hz se muestra que la intensidad de los valores de correlación entre pares de electrodos son menores en comparación con la banda de 2 a 3 hz y banda ancha. Podemos hablar de la existencia de un patrón estacionario, porque es posible observar que se mantiene una estructura estable a lo largo del tiempo, con valores promedio de correlación distintos a cero, donde es posible observar valores constantes entre 1 y -1.

En la figura 5.10 se muestra un ejemplo de las matrices del patrón estacionario para un lactante prematuro.

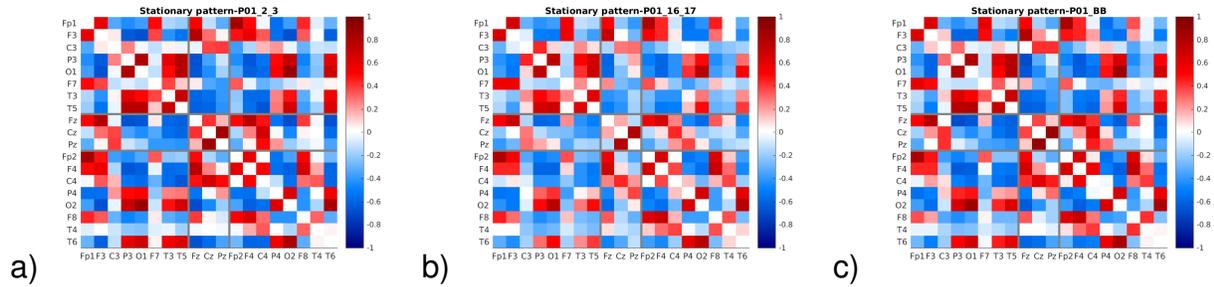


Figura 5.10: Patrón estacionario de un bebé prematuro con LPV. La matriz a) es para la banda de 2 a 3 hz, b) de 16 a 17 hz y c) banda ancha.

Las matrices de los sujetos prematuros también muestran una estructura estable a lo largo del tiempo con valores más altos de correlación en la banda de 2 a 3 hz y la banda ancha. Para ambos sujetos se muestra una tendencia a tener mayor cantidad de correlaciones negativas a nivel intergrupal que a nivel intragrupal.

Para conocer que tan similares eran los patrones estacionarios a nivel intragrupo e intergrupo se estimó la correlación entre ellos.

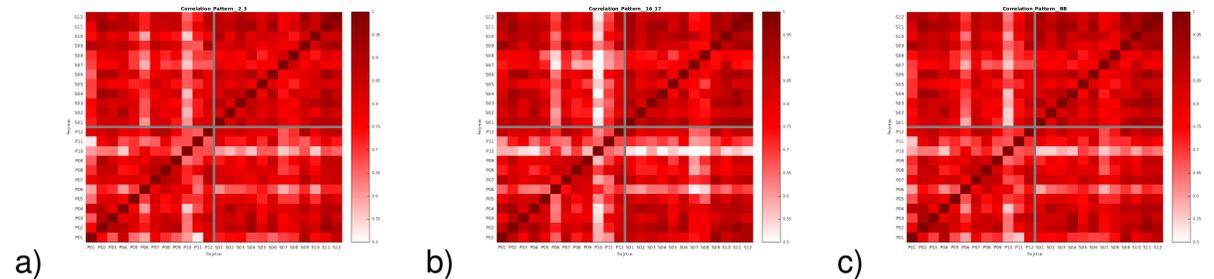


Figura 5.11: Correlación entre patrones estacionarios a nivel intragrupal e intergrupal. a) En la banda de 2 a 3 hz, b) de 16 a 17 hz y c) en banda ancha.

Las matrices en ambos ejes presentan cada uno de los sujetos por grupo, los primeros doce son del grupo de prematuros y los últimos el grupo de sanos nacidos a término. La diagonal está en un tono más oscuro, va del cuadrante inferior izquierdo al cuadrante superior derecho, la barra de color va de 0.5 a 1. Se observa que en las correlaciones intrgrupales para los sujetos sanos las correlaciones están por arriba de 0.7, mientras que en el grupo de prematuros se presentan correlaciones más pequeñas sobre 0.5.

Para comprar si existían diferencias intrgrupales e intergrupales, se calculó la prueba

de Wilcoxon, para la cual unimos los coeficientes de correlación de los lactantes prematuros y nacidos a término y los comparamos con los coeficientes intragrupales. Los resultados se muestran en la figura 5.12.

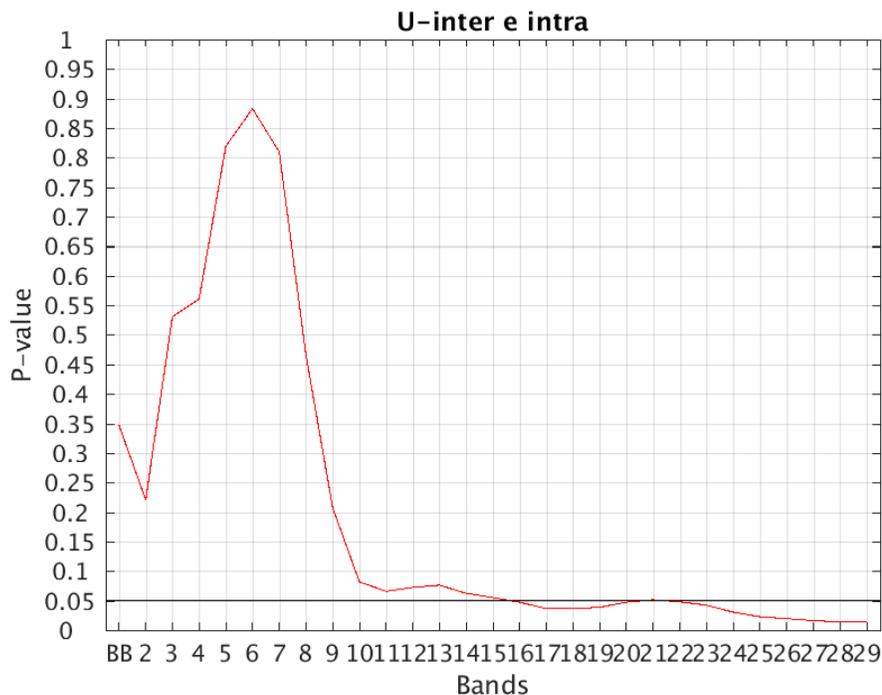


Figura 5.12: Comparación intra e inter grupales por banda. En el eje y se presentan los valores p y en el eje x las 29 bandas de frecuencia, se marco una línea en 0.05 que es nuestro valor de significancia.

Los resultados arrojan que las diferencias estadísticamente significativas están a partir de la banda 16 entre los coeficientes de correlación intra e inter grupo, pero es a partir de la banda 10 que se presentan valores más pequeños. Lo cual coincide con lo descrito por condiciones en donde observamos que a partir de las bandas centrales hay un cambio.

### 5.1.1. Patrón estacionario grupal por banda

Debido a que entre sujetos se muestra una gran similitud en sus patrones estacionarios, estimamos un patrón grupal, calculándolo sobre todos los sujetos del grupo por banda. En la figura 5.13 se observan las matrices del patrón grupal, el renglón a) es el patrón

estacionario grupal para los lactantes sanos nacidos a término y en el renglón b) el patrón estacionario grupal para los lactantes con LPV, por columna cada matriz es de una banda, la primera es de 2 a 3 hz, la segunda de 16 a 17 hz y la tercera es banda ancha -BB-.

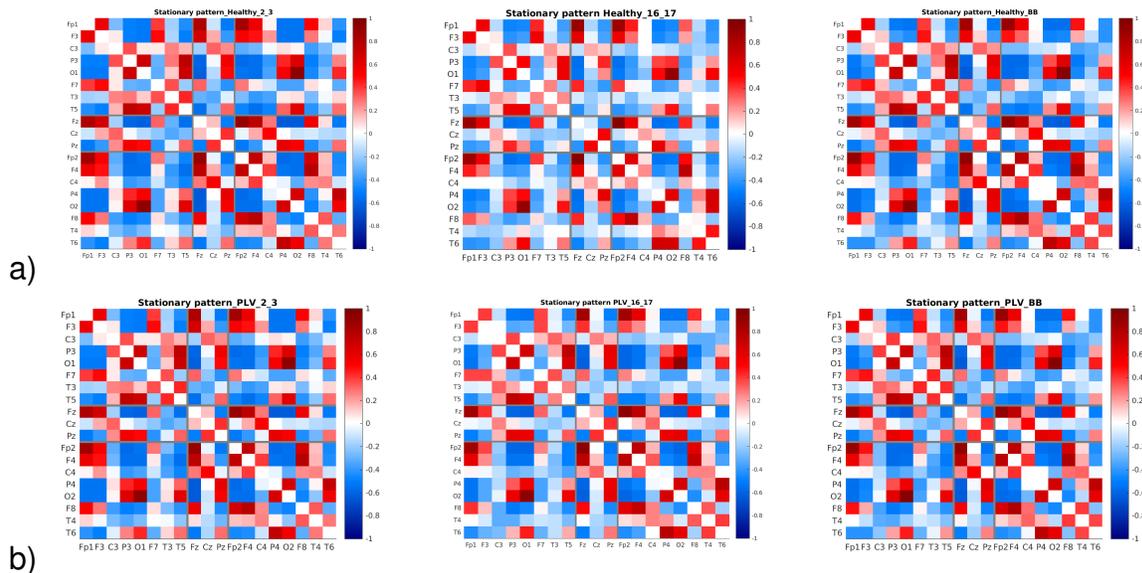


Figura 5.13: Patrón estacionario grupal por banda, a) patrón para lactantes sanos a término en las bandas 2-3, 16-17 y BB y b) patrón para lactantes prematuros con LPV.

Aquí volvemos a ver en las matrices una tendencia de correlaciones negativas inter-hemisfericas y ligeros cambios estructurales entre las condiciones, como se observa en los electrodos T3 con T4 y T6 donde en las bandas bajas se observan relaciones positivas y en las bandas más altas van variando de intensidad de 0 a -1.

Se estimó la correlación y se comparó con la prueba Wilcoxon sobre los patrones de ambos grupos por banda, los resultados se muestran en la figura 5.14.

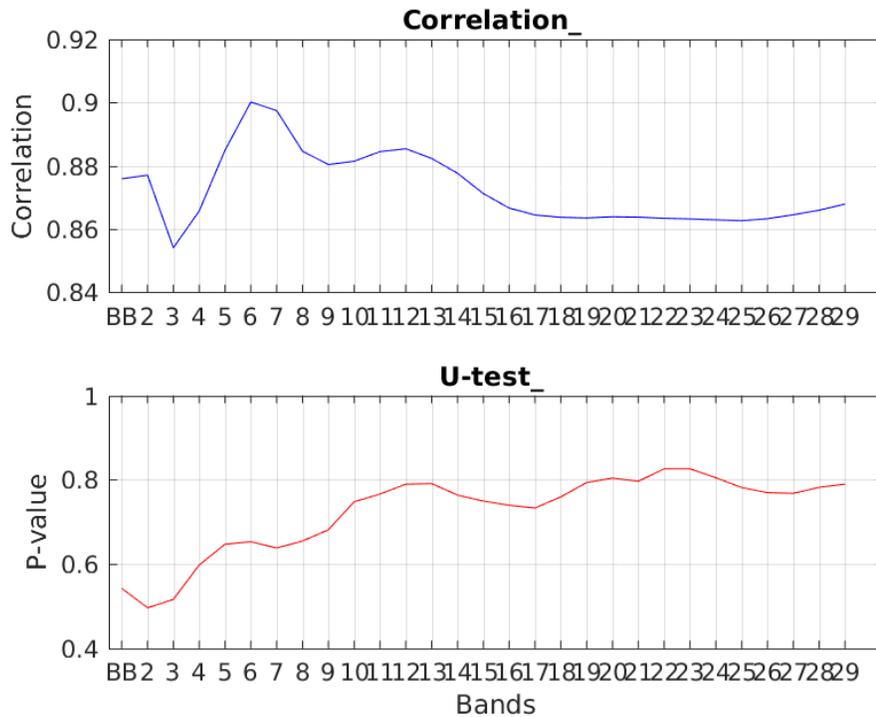


Figura 5.14: Resumen de las correlaciones y comparaciones de los patrones por banda entre los grupos.

Los resultados muestran que las correlaciones están por arriba de 0.84 y como ya habíamos visto por condición hay un decaimiento en las bandas altas a partir de la banda de 12 Hz. Al comparar las medias de ambos grupos no obtenemos un resultado estadísticamente significativo todos los valores p son mayores a 0.4.

Tal y como lo mencionamos en el marco teórico se ha visto con adultos que no es posible distinguir entre condiciones y bandas de frecuencia, por lo que decidimos calcular un patrón estacionario global que incluyera un promedio sobre los dos grupos.

### 5.1.2. Patrón estacionario global por banda

Los patrones globales por banda se presentan en la figura 5.15, se observa que la dinámica estable a lo largo del tiempo esta presente y como vimos con anterioridad hay fluctuaciones entre pares de electrodos electros C3 y F3 que va cambiando la fuerza de la relación a lo largo de las bandas, se presenta negativa en las bandas 17,18,19,27,28 y

29.

Para conocer la fuerza de correlación entre las bandas se estimó la correlación entre ellas, los resultados obtenidos muestran gran similitud con valores por arriba de 0.97 como se muestra en la sub-figura 5.15 y de nuevo observamos un cambio en los coeficientes de correlación a partir de la banda 8.

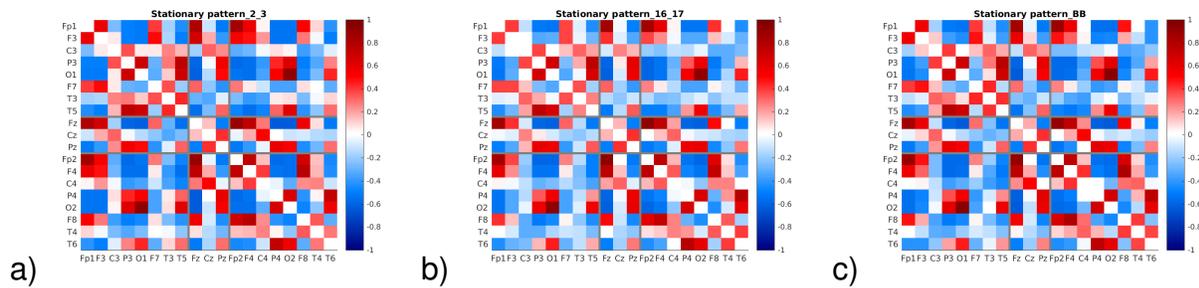
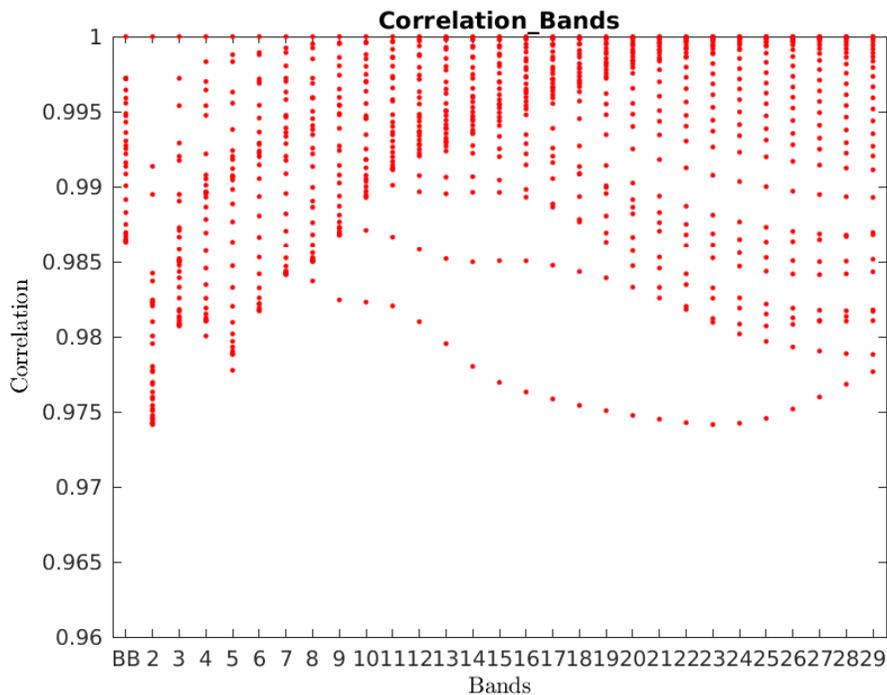


Figura 5.15: Matrices del patrón estacionario global por banda, a) banda de 2-3, b) de 16 a 17 y c) BB.



(a) Valor de las correlaciones entre bandas

Por ahora aún no logramos identificar diferencias entre condiciones o grupos, pero si vemos que hay un patrón en las correlaciones en el cual las bandas a partir de la 10 u 11

tienen una disminución de los valores de correlación y esto se mantiene hasta la última banda.

De acuerdo a lo propuesto por [Olguín-Rodríguez \*et al.\* \(2018\)](#) lo que nos va permitir observar diferencias entre los patrones estacionarios serán las desviaciones a éste.

## **5.2. Desviaciones al patrón estacionario grupal**

Las desviaciones al patrón estacionario se obtienen restando cada N segmento a la matriz del patrón estacionario, de modo que quitamos la dinámica base y nos quedamos con la actividad que pertenece a cada condición.

En la figura [5.16](#) se muestran las matrices de desviación para un sujeto en cada condición.

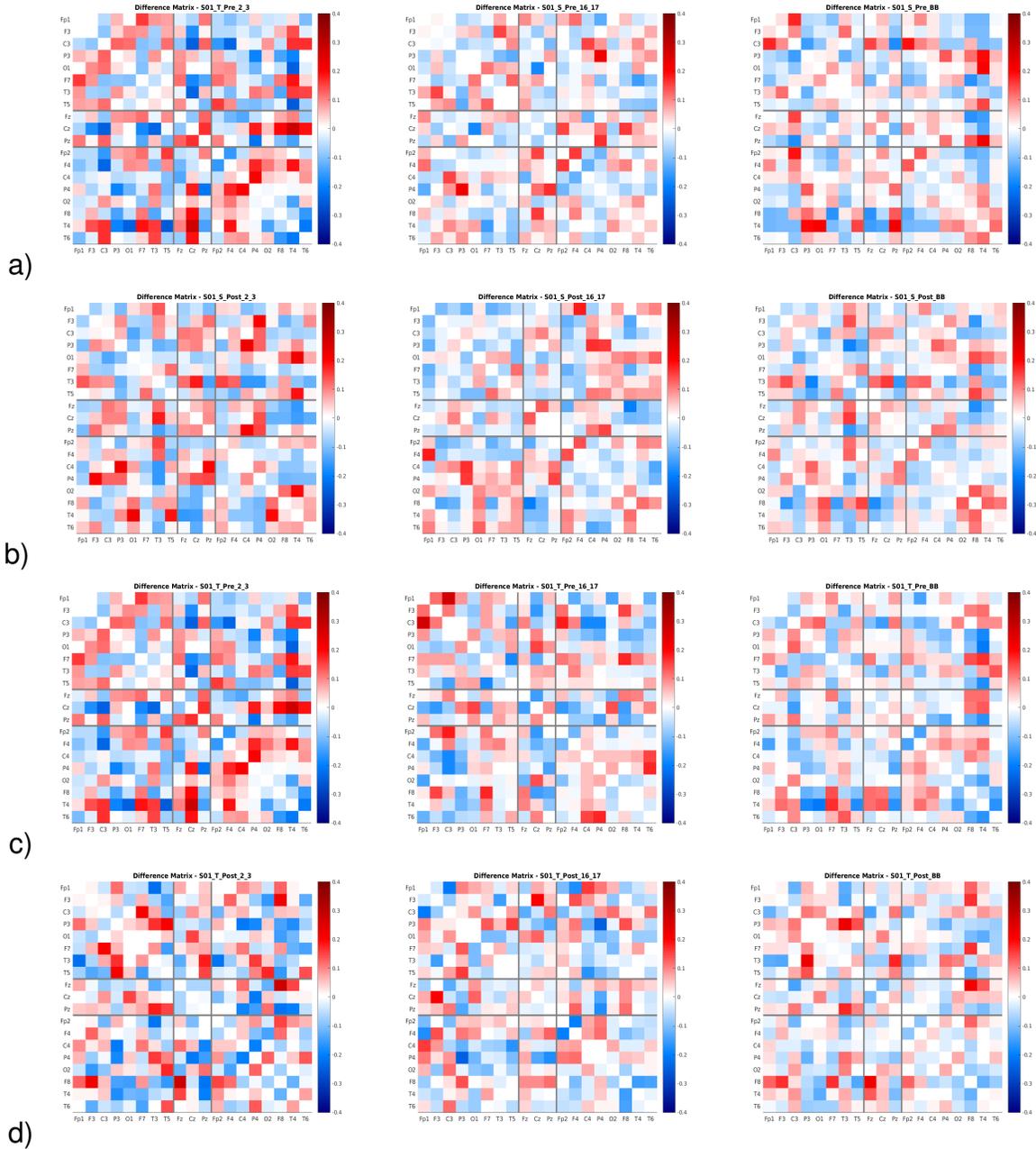


Figura 5.16: Matriz de desviación de un sujeto sano nacido a término. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.

Se presentan las matrices de un sujeto sano nacido a término, es posible observar diferencias entre las matrices de correlación por condición y banda, los cambios estruc-

turales entre las matrices son cualitativamente más evidentes.

En los prematuros -figura 5.17- se observa que los valores de correlación son más pequeños y en las bandas centrales hay mayor cantidad de valores cercanos a cero. Los cambios estructurales son más evidentes que en los niños sanos.

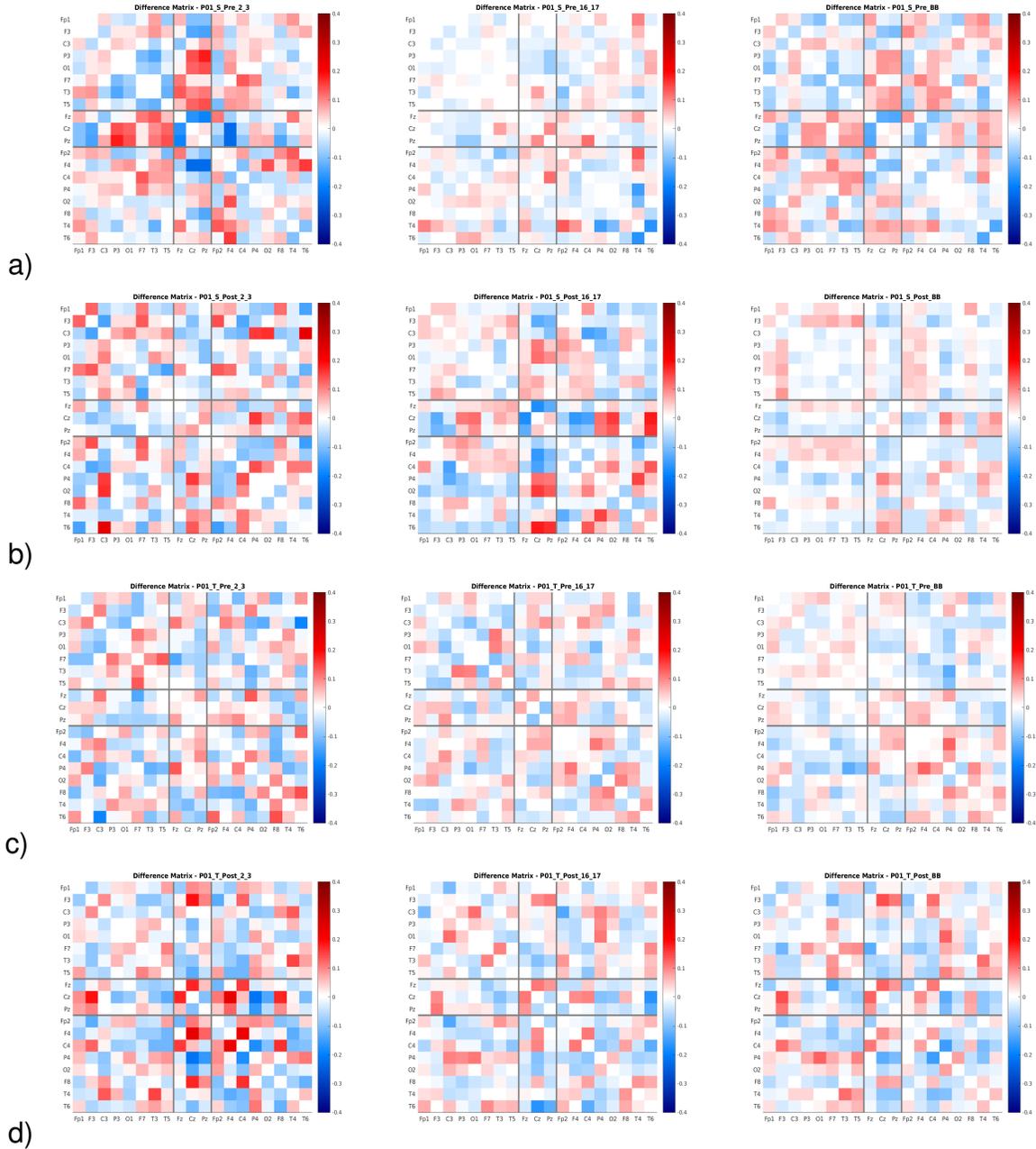


Figura 5.17: Matriz de desviación de un sujeto prematuro con LPV. La figura muestra el patrón del sujeto 01, por columnas aparece el patrón en la banda baja de 2 a 3 Hz, banda media de 16 a 17 Hz y en banda ancha de 2 a 30 Hz, respectivamente. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.

Para estudiar las diferencias y similitudes entre condiciones para cada sujeto se estimó la correlación en todas posibles combinaciones de condiciones, para ello utilizamos las

matrices de desviación.

Los resultados se muestran en la figura 5.18.

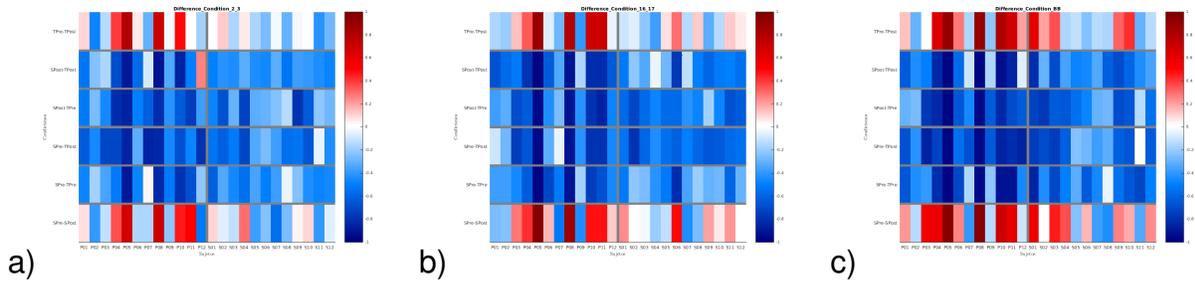


Figura 5.18: Muestra la correlación por condiciones, a) Correlaciones en la banda 2-3, b) banda 16-17 y c) banda BB.

Se puede observar que es posible discriminar entre las condiciones de pre-sílaba/post-sílaba y pre-tono/post-tono, pues son las únicas dos combinaciones de correlaciones positivas principalmente entre el grupo de prematuros, lo que indica mayor similitud entre las matrices. En cambio en las otras cuatro condiciones las correlaciones son negativas, con mayor diferencia entre ellas.

La similitud entre las matrices pre y post podría estar relacionado con la dificultad de los prematuros para discriminar los estímulos reportada por [Avecilla-Ramírez et al. \(2012\)](#). Aquí también observamos que las matrices de las condiciones pre no son idénticas y como mencionamos con anterioridad esto puede deberse a lo que está pasando en la actividad eléctrica del lactante mientras están durmiendo.

A través de la correlación parece posible distinguir entre condiciones, pero para comprobar esta información se realizó la prueba estadística no paramétrica de Wilcoxon y los resultados muestran -figura 5.19- que estadísticamente no es posible hablar de diferencias entre condiciones, algunos valores son significativos, es decir, hay diferencias entre grupos en algunas condiciones, pero son muy pocos y no son consistentes en todas las bandas.

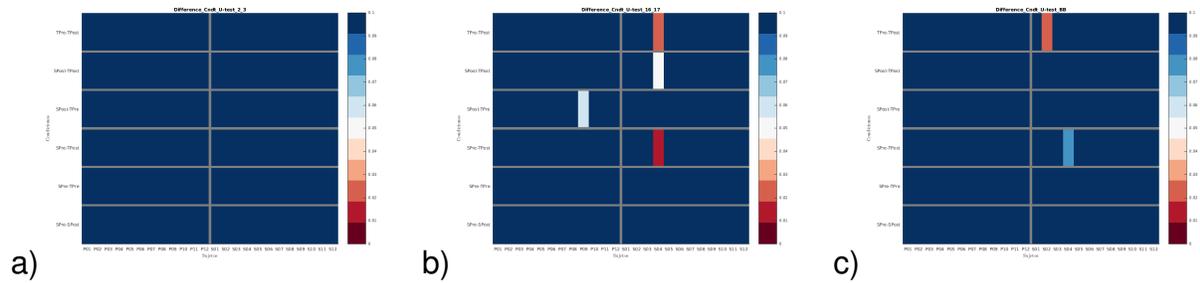


Figura 5.19: Muestra los valores p de la prueba Wilcoxon, a) banda 2\_3, b) banda 16\_17 y c) banda BB.

### 5.2.1. Desviaciones intra e inter grupales

Con el fin de encontrar diferencias inter e intra grupales, calculamos la correlación entre los 24 sujetos. En la figura 5.20 podemos observar que en este caso no es posible hacer ningún tipo de discriminación entre las matrices de correlación, pues hay una gran variedad de coeficientes de correlación tanto positivos como negativos.

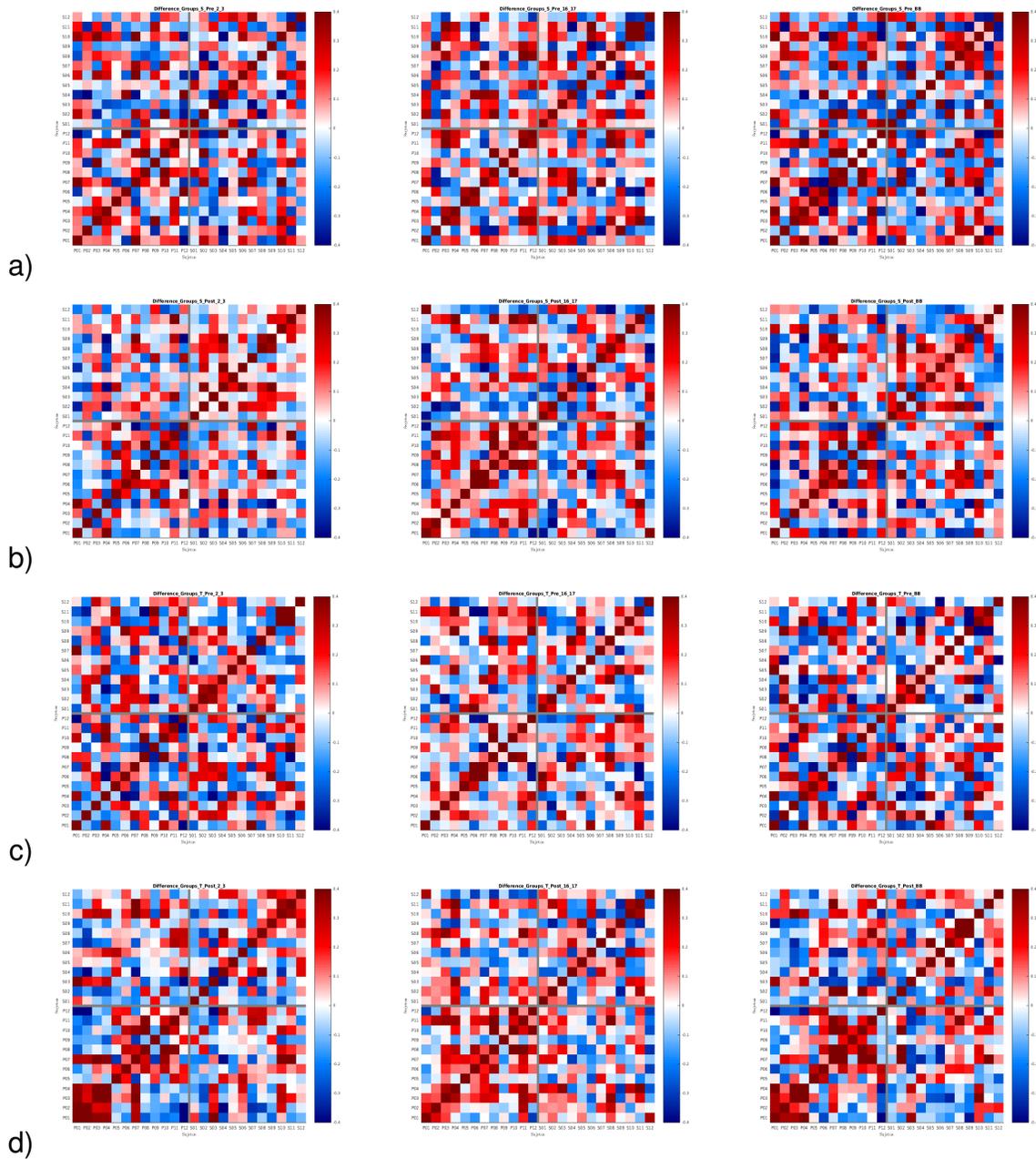


Figura 5.20: Matrices de correlación entre las matrices de desviación inter e intra grupo. En los renglones se representan las condiciones, el a) muestra las matrices en la condición Pre-sílaba, b) en la condición Post-sílaba, c) las matrices en la condición Pre-tono y d) en la condición Post-tono.

Aplicamos la prueba de Wilcoxon para conocer si existe diferencia entre los coeficientes de correlación intra grupales e inter grupales por condición y banda, los resultados mostrados en la figura 5.21.

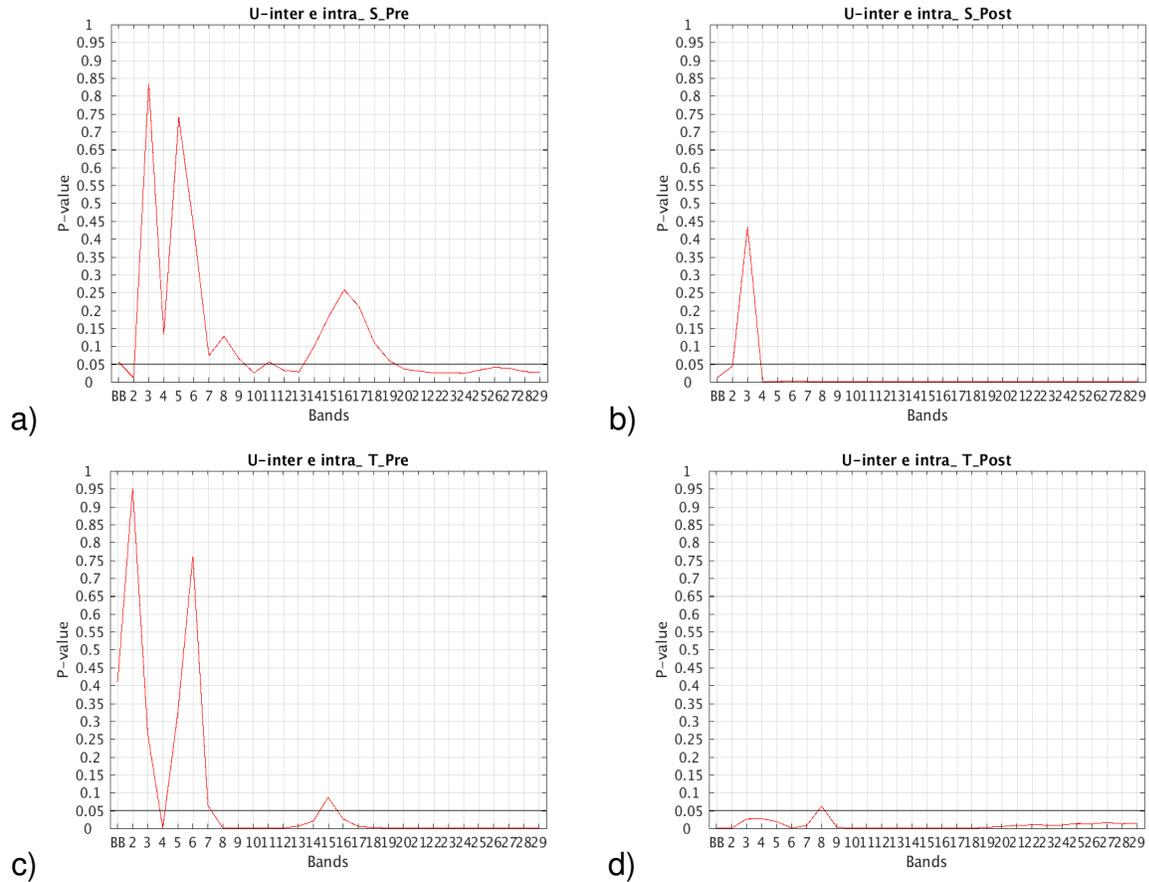


Figura 5.21: Comparaciones intra e inter grupales en las matrices de desviación por condición

Se muestran valores significativos en todas las condiciones, lo que indica diferencias entre los coeficientes inter e intra grupales. Es posible observar valores p significativos a partir de las bandas centrales, en la condición pre-sílaba se muestran para las bandas 10 y 13 y después a partir de la banda 19, para la condición post-sílaba los valores significativos son muy pequeños en la gráfica se muestran sobre cero a partir de la banda cuatro. Para los estímulos de tono en la condición pre los valores significativos están a partir de la banda 8 a excepción de la banda 15, en la condición post todos los valores de p son muy cercanos a cero excepto para la banda 8 que es no significativa con un valor p ligeramente mayor a 0.05.

Este patrón para las bandas centrales concuerda con lo que hemos estado observando, lo cual podría dar indicios que el procesamiento de información en esas frecuencias

es distinta.

## 5.2.2. Desviaciones por condición intergrupales

Ya mostramos que es posible observar diferencias entre condiciones, por lo menos entre pre-sílaba/post-sílaba y pre-tono/post-tono a través de la correlación intragrupal. Ahora para conocer si existen diferencias intergrupales para cada condición, promediamos las condiciones por banda para los miembros de cada grupo, comparamos las medias con una prueba de Wilcoxon e hicimos una prueba de correlación para conocer su relación.

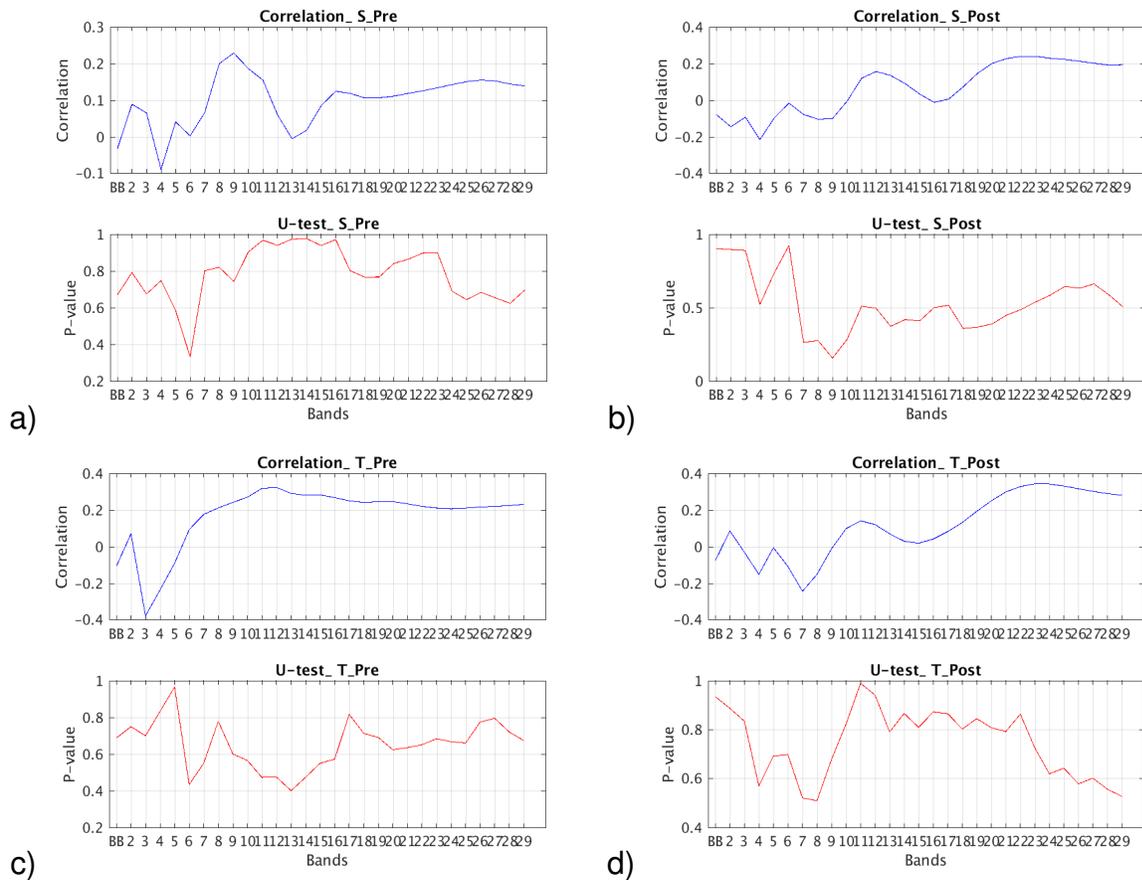


Figura 5.22: Correlación y prueba Wilcoxon entre las matrices de correlación de los grupos por condición, en todas las bandas, a) condición pre-sílaba, b) post-sílaba, c) pre-tono y d) post-tono.

Los resultados arrojan que en la prueba de correlación para las cuatro condiciones valores sobre 0.9, para los estímulos de sílaba se ve un decaimiento a partir de la banda

15, mientras que para los estímulo de tono en pre se observa en la banda 8 y en post en la banda 12. En cuanto a las diferencias entre las medias ninguna es significativa los valores de  $p$  están entre 0.75 y 1.

### **5.3. Estructura del patrón estacionario**

Mencionamos que las diferencias entre grupos podrían estar en la estructura del patrón estacionario, es decir, en las correlaciones positivas y negativas que se presentan y creemos que esto puede estar relacionado con la forma en que se están desarrollando las conexiones en este periodo de la vida.

Para conocer que tan similares eran las matrices sacamos el porcentaje de coeficientes positivos y negativos. De la figura 5.23, la figura a) y b) muestran una similaridad entre el 30 % y 60 %.

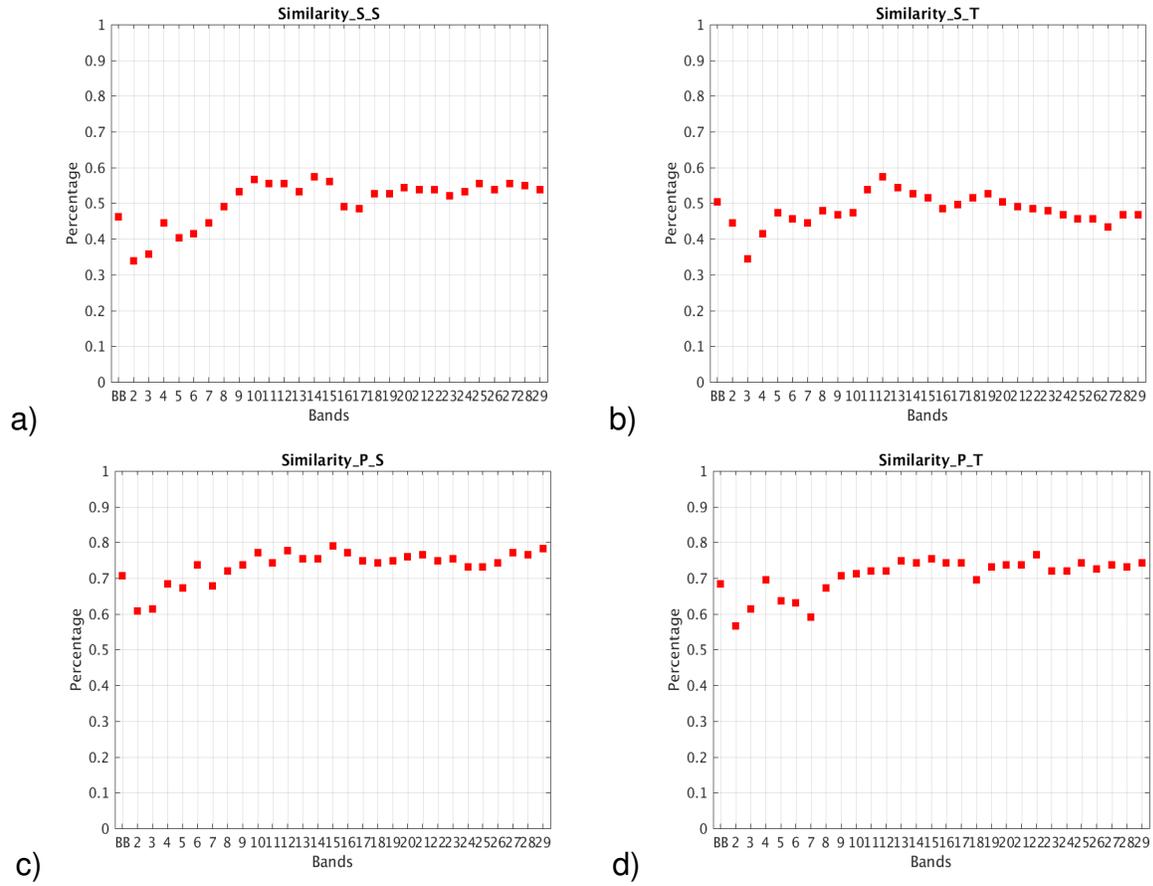


Figura 5.23: Matrices de similitud, a) Sujetos sanos en la condición sílaba, b) sujetos sanos en la condición de tono, c) prematuros en la condición de sílaba y d) prematuros en la condición de tono.

# Capítulo 6

## Discusión

El patrón de correlación estacionario se ha interpretado como la actividad base de la dinámica del cerebro, independiente de la condición fisiológica o tarea mental que se está realizando, podríamos decir que es alrededor de esta actividad que se modula la actividad eléctrica en las diversas condiciones y tareas, por lo que es posible ver las diferencias entre ellas cuando le restamos la actividad representada en el patrón estacionario. No obstante una pregunta que constantemente nos hemos planteado es ¿qué indican las correlaciones negativas que se observan?, porque no es que no exista relación entre esos electrodos la relación existe pero es negativa. Una posible explicación podría estar relacionada con la capacidad del cerebro para mantenerse en un estado de equilibrio, podríamos pensar que las conexiones útiles para determinada actividad son positivas entre electrodos que corresponden a las áreas cerebrales encargadas de lograr con éxito esta actividad, por lo que sería necesario poner en antifase las conexiones que no son necesarias para cumplir la tarea y de esta forma ahorrar energía.

Basados en esa interpretación calculamos el patrón para los dos grupos. Encontramos que entre las matrices de correlación de los patrones no hay diferencias importantes, ni a nivel individual, grupal o por condición, sin embargo, si encontramos que hay una tendencia en las bandas centrales a disminuir los coeficientes de correlación, lo que podría

estar relacionado con que los bebés están en la etapa dos de sueños y es aquí donde empiezan los husos de sueño.

La estructura del patrón en los adultos encontrada por el grupo de Müller mostraba cualitativamente mayor cantidad de correlaciones negativas intra grupales y correlaciones positivas inter grupales, en los patrones de lactantes en ambos grupos no se observa esta estructura, si hay una tendencia pero los coeficientes de correlación positivos y negativos se presentan más desordenados, lo cual atribuimos a que este es un periodo crítico en el que se siguen estableciendo conexiones de corto y largo alcance.

Smyser et al en el 2010, con la técnica de fMRI en estado de reposo registraron a 28 lactantes prematuros cada 4 o 5 semanas hasta la edad en que terminaría el embarazo, las primeras imágenes se tomaron a las dos semanas de nacidos, tenían un grupo experimental de 10 lactantes a término que fueron registrados al segundo o tercer día de nacimiento. El objetivo de este trabajo fue conocer como se van desarrollando las redes funcionales cerebrales y ver si estas son iguales para lactantes prematuros cuando la edad es equivalente a bebés a término. El análisis que se realizó fue por semilla utilizando 15 ubicaciones en cada hemisferio se incluyeron el tálamo, cerebelo, cortezas sensorimotoras, cinguladas posteriores, cinguladas anteriores, occipitales, prefrontales, parietales y temporales. Los resultados muestran que a medida que se va avanzando en el desarrollo son más evidentes las conexiones interhemisféricas localizadas entre las contrapartes homotópicas con conexiones limitadas intrahemisféricas. También se observó que la longitud de las conexiones aumenta durante el desarrollo entre las contrapartes homotópicas, entre las semanas 34 y 38. En los prematuros con edad equivalente a término se encontraron correlaciones más bajas y una distribución limitada en la conectividad funcional de largo alcance, incluso en las conexiones tálamo-corticales, así como las correlaciones de largo alcance corticales-callosas críticas para el desarrollo neurológico.

Este artículo nos da indicios de porque encontramos similitud baja entre las matrices de desviación para los grupos por condición, pues una de las consecuencias más

importante que tienen los lactantes que sufren lesión en la materia blanca es el retraso de las conexiones, interrumpidas por la falta de mielina, podríamos pensar que estas diferencias que se identifican entre las matrices de correlación para las desviaciones entre grupos corresponden a la manera en que se relacionan los pares de electrodos mostrando diferencias a nivel inter e intra grupal.

La mayoría de las conexiones siguen su desarrollo durante el primer año en el que maduran y evolucionan, permitiendo al cerebro mantenerse en equilibrio y adaptarse a las exigencias del medio, lo que podríamos considerar como otro factor para hablar de diferencias estructurales entre los patrones estacionarios por grupo, pues la mayoría de los lactantes prematuros presentan secuelas propias del nacimiento antes de término que producen retrasos en el desarrollo.

A pesar de que el análisis que realizamos abarcando toda la red funcional, corroboramos algunos de los resultados encontrados por [Avecilla-Ramírez et al. \(2012\)](#) a través de PRE's, entre los cuales destacan cuando comparamos las matrices de desviación para todas las combinaciones de condición, en las que es posible observar que en el grupo de prematuros se muestra una mayor similaridad entre matrices para pre-sílaba/post-sílaba y pre-tono/post-tono, lo que podríamos relacionar una diferencia de procesamiento de los estímulos acústicos, así como con el hecho de que la conducción no lo logra cubrir todas las áreas cerebrales que procesan los estímulos lingüísticos complejos.

## **6.1. Perspectivas a futuro**

Los resultados hasta aquí obtenidos nos han permitido corroborar que la actividad base del cerebro está presente ahí desde edades muy tempranas, lo cual da más fuerza a la interpretación de que el patrón representa la actividad intrínseca del cerebro. Sin embargo es importante dar sustento a este patrón con una interpretación neurofisiológica que nos permita conocer que es la actividad eléctrica que estamos observando.

Por lo cual a futuro estamos planteando seguir explorando como es que cambia la estructura del patrón basado en las relaciones entre pares de electrodos. Un resultado constante con el que nos encontramos es que en las bandas centrales que representan los usos de sueño hay cambios evidentes, ahora estudiaremos si eso esta relacionado con que los bebés están en fase dos de sueño y si las diferencias entre pre y post son debido a los bebés entran en otra fase de sueño.

# Bibliografía

ANDERSON, P. J. (2014). Neuropsychological outcomes of children born very preterm. *In Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, volume 19, pages 90–96. Elsevier.

ANDERSON, P. J., CHEONG, J. L. et THOMPSON, D. K. (2015). The predictive validity of neonatal mri for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *In Seminars in perinatology*, volume 39, pages 147–158. Elsevier.

AVECILLA-RAMÍREZ, G., HARMONY, T., PORRAS-KATTZ, E., RICARDO-GARCELL, J., FERNÁNDEZ-BOUZAS, A. et SANTIAGO, E. (2012). Indicadores electrofisiológicos de la percepción fonética en lactantes con riesgo de trastornos del lenguaje. *Ciencia@UAQ*, 3(1):14–26.

BARRERA RESENDIZ, M. e. C. J. E. (2011). *Terapia Neurohabilitatoria*. Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Mexico.

BASSETT, D. S. et BULLMORE, E. (2006). Small-world brain networks. *The neuroscientist*, 12(6):512–523.

BUSS, R. R. et OPPENHEIM, R. W. (2004). Role of programmed cell death in normal neuronal development and function. *Anatomical science international*, 79(4):191–197.

BUSS, R. R., SUN, W. et OPPENHEIM, R. W. (2006). Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29:1–35.

- CHIALVO, D. R., BALENZUELA, P. et FRAIMAN, D. (2008). The brain: what is critical about it? *In AIP Conference Proceedings*, volume 1028, pages 28–45. AIP.
- GAO, W., ZHOU, H., GIOVANELLO, K., SMITH, J. K., SHEN, D., GILMORE, J. et LIN, W. (2014). Brain functional networks in the developing brain using resting bold. *In Advanced Brain Neuroimaging Topics in Health and Disease-Methods and Applications*. IntechOpen.
- HERNÁNDEZ-CABRERA, M. Á., FLORES-SANTOS, R., GARCÍA-QUINTANILLA, J. F., HERNÁNDEZ-HERRERA, R. J., ALCALÁ-GALVÁN, L. G. et CASTILLO-MARTÍNEZ, N. E. (2009). Prevalencia de leucomalacia periventricular en neonatos prematuros. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 47(2).
- HINOJOSA-RODRÍGUEZ, M., HARMONY, T., CARRILLO-PRADO, C., VAN HORN, J. D., IRIMIA, A., TORGERSON, C. et JACOKES, Z. (2017). Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *NeuroImage: Clinical*, 16:355–368.
- HOUSTON, S. M., HERTING, M. M. et SOWELL, E. R. (2013). The neurobiology of childhood structural brain development: conception through adulthood. *In The Neurobiology of Childhood*, pages 3–17. Springer.
- INDER, T. E., ANDERSON, N. J., SPENCER, C., WELLS, S. et VOLPE, J. J. (2003a). White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and mr findings at term. *American Journal of Neuroradiology*, 24(5):805–809.
- INDER, T. E., WELLS, S. J., MOGRIDGE, N. B., SPENCER, C. et VOLPE, J. J. (2003b). Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *The Journal of pediatrics*, 143(2):171–179.
- IRIONDO, M., PÓO, P. et IBÁÑEZ, M. (2006). Seguimiento del recién nacido de riesgo. *An Pediatría Contin*, 4(6):344–53.

- JACKSON-MALDONADO, D. (2004). El retraso del lenguaje en niños mexicanos: vocabulario y gestos. *Anuario de psicología/The UB Journal of psychology*, 35(2):257.
- JANN, K., KOTTLOW, M., DIERKS, T., BOESCH, C. et KOENIG, T. (2010). Topographic electrophysiological signatures of fmri resting state networks. *PloS one*, 5(9):e12945.
- KHWAJA, O. et VOLPE, J. (2008). Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 93(2):F153–F161.
- LÓPEZ-GARCÍA, B., ÁVALOS ANTONIO, N., GÓMEZ, D. et BELMAR, N. (2018). Incidencia de prematuros en el hospital general naval de alta especialidad 2015-2017. *Revista de Sanidad Militar*, 72(1):19–23.
- OLGUÍN-RODRÍGUEZ, P. V., ARZATE-MENA, J. D., CORSI-CABRERA, M., GAST, H., MARÍN-GARCÍA, A., MATHIS, J., RAMOS LOYO, J., del RIO-PORTILLA, I. Y., RUMMEL, C., SCHINDLER, K. *et al.* (2018). Characteristic fluctuations around stable attractor dynamics extracted from highly nonstationary electroencephalographic recordings. *Brain connectivity*, 8(8):457–474.
- RAICHLER, M. E. et MINTUN, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29:449–476.
- REZAI, P. et DEAN, A. (2002). Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology*, 22(3):106–132.
- STILES, J. et JERNIGAN, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, 20(4):327–348.
- TAU, G. Z. et PETERSON, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*, 35(1):147.
- vanâT HOOFT, J., van der LEE, J. H., OPMEER, B. C., AARNOUDSE-MOENS, C. S., LEENDERS, A. G., MOL, B. W. J. et de HAAN, T. R. (2015). Predicting developmental outcomes

in premature infants by term equivalent mri: systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 4(1):71.

VOLPE, J. J. (2001). Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric research*, 50(5):553.

VOLPE, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology*, 8(1):110–124.

VOLPE, J. J. (2011). Systemic inflammation, oligodendroglial maturation, and the encephalopathy of prematurity. *Annals of neurology*, 70(4):525–529.

WOODWARD, L. J., ANDERSON, P. J., AUSTIN, N. C., HOWARD, K. et INDER, T. E. (2006). Neonatal mri to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *New England Journal of Medicine*, 355(7):685–694.

YUE, X., MEHMET, H., PENRICE, J., COOPER, C., CADY, E., WYATT, J., REYNOLDS, E., EDWARDS, A. et SQUIER, M. (1997). Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia–ischaemia. *Neuropathology and applied neurobiology*, 23(1):16–25.

**Mtra. Angélica Fabiola Sánchez Gutiérrez**  
**Jefa de Programas Educativos**  
**Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas**  
**Universidad Autónoma del Estado de Morelos**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis **"EXPLICACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DEL PATRÓN ESTACIONARIO EN EEG's DE LACTANTES SANOS Y PREMATUROS"** que presenta la alumna:

**Nelsiyamid Gersaley López Guerrero**

para obtener el grado de Maestra en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Bajo mi decisión en lo siguiente:

- i) Los antecedentes a la investigación realizada se evidencian bien entendidos y se presentan de manera concisa,
- ii) Los objetivos, alcances y limitaciones de la investigación están bien delimitados y se reconocen de manera explícita,
- iii) Los datos provenientes de los experimentos llevados a cabo han sido correctamente procesados y analizados, y
- iv) Los resultados de estos análisis han sido satisfactoriamente presentados, condensados y explicados al construir las interpretaciones y conclusiones del estudio.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente



Dr. Arlex Oscar Marín García

29 de mayo de 2019

**Mtra. Angélica Fabiola Sánchez Gutiérrez**  
**Jefa de Programas Educativos**  
**Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas**  
**Universidad Autónoma del Estado de Morelos**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis "Explicación Neurofisiológica del Patrón Estacionario en EEG's de Lactantes Sanos y Prematuros" que presenta la alumna

**Nelsiyamid Gersaley López Guerrero**

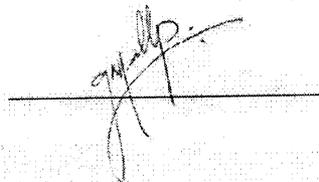
para obtener el grado de Maestro/a en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

El documento de tesis cumple con todos los criterios científicos de calidad para ser considerado un trabajo académico completo. Cuenta con una adecuada revisión bibliográfica que sustenta las hipótesis del trabajo, la metodología está descrita con suficiente detalle y es apropiada para la propuesta, los resultados responden a las interrogantes planteadas por la sustentante, y la discusión explica los resultados a la luz de los antecedentes y trabajos afines. Por lo tanto, considero el trabajo terminado de manera satisfactoria.

Sin más por el momento, quedo de usted,

Atentamente



**Dra. Gloria Nélida Avecilla Ramírez**

30 de mayo de 2019

**Mtra. Angélica Fabiola Sánchez Gutiérrez**  
**Jefa de Programas Educativos**  
**Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas**  
**Universidad Autónoma del Estado de Morelos**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis "Explicación neurofisiológica del Patrón Estacionario en EEG's de Lactantes Sanos y Prematuros" que presenta la alumna:

**Nelsiyamid Gersaley López Guerrero**

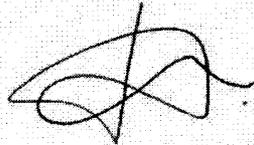
para obtener el grado de Maestro/a en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis **está terminada** por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

La tesis presenta todos los apartados y elementos de un proyecto de investigación concluido, el proyecto presenta el nivel de profundidad acordes al nivel de maestría.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente



Dra. Cintli Carolina Carbajal Valenzuela

28 de Mayo de 2019.

**Mtra. Angélica Fabiola Sánchez Gutiérrez**  
**Jefa de Programas Educativos**  
**Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas**  
**Universidad Autónoma del Estado de Morelos**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis "**Explicación Neurofisiológica del Patrón Estacionario en EEG's de Lactantes Sanos y Prematuros**" que presenta la alumna:

**Nelsiyamid Gersaley López Guerrero**

para obtener el grado de Maestra en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Bajo mi decisión en lo siguiente:

La tesis de Nelsiyamid López Guerrero trata sobre los efectos de la leucomalacia periventricular (LPV), enfermedad que los lactantes prematuros tienen mayor propensión a desarrollar debido a factores vasculares y fisiológicos que están interactuando. Bajo la hipótesis de que existe una estructura basal estable de la dinámica cerebral a lo largo del tiempo a la que llama patrón estacionario, y que ésta es independiente de la condición o tarea mental que se esté realizando, y que además puede estar variando con la edad, Nelsiyamid López se plantea la pregunta de saber si el patrón estacionario está presente en lactantes sanos nacidos a término y en lactantes prematuros con LPV a la edad de 11 meses. Luego de formalizar las hipótesis, la tesis se construye sobre una serie de experimentos que permiten corroborar que la actividad base del cerebro está presente desde edades muy tempranas. Por estos motivos, considero que la tesis de Nelsiyamid López Guerrero cuenta con todos los elementos para ser defendida.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente

  
Dr. Jorge Hermosillo Valadez

28.05.2019.

**Mtra. Angélica Fabiola Sánchez Gutiérrez**  
**Jefa de Programas Educativos**  
**Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas**  
**Universidad Autónoma del Estado de Morelos**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente le comunico que he leído la tesis "EXPLICACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DEL PATRÓN ESTACIONARIO EN EEG's DE LACTANTES SANOS Y PREMATUROS" que presenta la alumna:

**Nelsiyamid Gersaley López Guerrero**

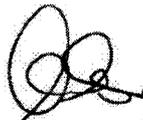
para obtener el grado de Maestro/a en Ciencias Cognitivas. Considero que dicha tesis está terminada por lo que doy mi **voto aprobatorio** para que se proceda a la defensa de la misma.

Baso mi decisión en lo siguiente:

La tesis de la alumna Nelsiyamid combina técnicas y conocimientos que provienen de neurofisiología, psicología y de la teoría de sistemas dinámicos. La alumna también se familiarizó con técnicas de análisis numérico y estudió las bases matemáticas de los algoritmos correspondientes. El contenido de la tesis está bien elaborada y el texto bien escrito. Considerando además las difíciles y peculiares circunstancias bajo las cuales esta alumna tenía que realizar su trabajo de investigación, el resultado es excelente.

Sin más por el momento, quedo de usted

Atentamente



Dr. Markus Franziskus Müller Bender