



CHILE

Arch Pediatr Urug 2004; 75(2): 175-182

ARTÍCULO ORIGINAL

Evolución neurosensorial en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento a los dos años de edad corregida

ANGÉLICA ALEGRÍA O¹, ENRICA PITTALUGA P¹, PATRICIA MENA N¹, LUIS SCHLACK P³, MARCELO DÍAZ M⁴, MARÍA VERGARA S², IVONNE D'APREMONT O¹, ÉLISA JIMÉNEZ A¹

Resumen

Objetivo: el propósito de nuestro estudio fue conocer el déficit neurosensorial a los dos años de edad corregida (EC) en niños con antecedentes de muy bajo peso de nacimiento (MBPN) en control en el policlínico de seguimiento del Servicio de Recién Nacidos del Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

Método y participantes: 254 recién nacidos (RN) de 268 sobrevivientes de un total de 424 RN MBPN nacidos entre 1994 a 1996 fueron seguidos prospectivamente por un equipo multidisciplinario, que realizó evaluación clínica, neurológica, auditiva y psicomotora. Del grupo en seguimiento: 181 niños, que representaban el 71% del grupo, completaron adecuadamente los controles.

Resultados: treinta y dos por ciento (59/181) de los niños tuvieron una evaluación neurosensorial anormal

a los 24 meses de EC; 13% (24/181) presentó anomalía neurosensorial severa: 6,6% (12/181) parálisis cerebral; 6% coeficiente del desarrollo mental menor de 70; 3% sordera neurosensorial severa bilateral y uno presentó ceguera. La mitad de los niños con parálisis cerebral presentaron además otra secuela severa. Los factores asociados significativamente con evolución neurosensorial anormal fueron: peso de nacimiento menor de 1.000 g, hemorragia intraventricular grados 3 y 4, convulsiones, apneas y ductus. En análisis de regresión logística, la apnea fue significativa e independientemente asociada a evolución neurosensorial anormal.

Palabras clave: RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO-crecimiento & desarrollo
PARÁLISIS CEREBRAL-etilogía
SORDERA-etilogía
PÉRDIDA AUDITIVA
SENSORINEURAL-etilogía

1. Médico. Unidad de Neonatología, Hospital Sótero del Río.

2. Psicóloga, Hospital Sótero del Río.

3. Médico. Unidad de Neurología Infantil, Hospital Sótero del Río.

4. Fonoaudiólogo, Hospital Sótero del Río.

Trabajo recibido el 7 de diciembre de 2001, devuelto para corregir el 7 de marzo de 2002, segunda versión el 16 de mayo de 2002, aceptado para publicación el 2 de julio de 2002.

Publicado en Rev Chil Pediatr 2002; 73(4): 348-56.

Summary

Objective: to report the neurosensory disabilities at an corrected age (CA) of 24 months of very low birth weight (VLBW) babies born between 1994 and 1996 in the Neonatal Unit of the Sótero del Río Hospital, Chile.

Patients and methods: 254 infants of 268 survivors (95%) from a total of 424 VLBW babies were prospectively followed-up with clinical, neurological, sensory and psychomotor evaluations. 181 children (71%) have completed the 2 year study.

Results: 32% (59/181) had an abnormal neurological examination at 24 months; 13% (24/181) had severe disabilities; 6,6% (12/181) cerebral palsy; 6% had a Bayley Mental Developmental Index of less than 70; 3% had severe neurosensory impairment and 1 was blind. About half of the children with cerebral palsy had another disability. Risk factors for severe deficits included a birth weight of less than 1.000 g, intraventricular haemorrhage grade 3-4, seizures, apnoea and a patent ductus. Using a multiple logistic regression analysis to adjust for neurological outcome, apnoea was a high risk factor.

Key words: INFANT, VERY LOW BIRTH WEIGHT-growth & development
CEREBRAL PALSY-etiology
DEAFNESS-etiology
HEARING LOSS, SENSORINEURAL -etiology

Introducción

La mortalidad del recién nacido de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN) ha disminuido en los últimos años gracias a los avances del cuidado intensivo neonatal, la ampliación del uso de corticoides prenatales y el uso posnatal de surfactante^(1,2). Con una mayor supervivencia, los estudios se han dirigido a evaluar la morbilidad neonatal y sus consecuencias. Las llamadas morbilidades mayores que se describen en este grupo de RNMBPN y que afectan el desarrollo posterior son: daño hipóxico o hemorrágico cerebral severo, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar, infecciones nosocomiales y enterocolitis necrosante. Los problemas posnatales derivados son múltiples: en el ámbito de crecimiento y desarrollo se consideran anormalidades neurológicas mayores a la presentación de parálisis cerebral, ceguera uni o bilateral, sordera y coeficiente

del desarrollo menor de 70. El mayor número de niños que sobreviven, cada vez con menor edad gestacional, puede aumentar el riesgo de secuelas pulmonares, neurológicas, cognitivas y/o sensoriales. Además de disminuir la mortalidad, es importante conocer las secuelas y los factores asociados de manera de modificar las prácticas clínicas de riesgo e iniciar un tratamiento temprano para minimizar los efectos secundarios de las secuelas. En la experiencia internacional, el aumento en la supervivencia no se ha acompañado de un incremento en la incidencia de morbilidad médica y la tasa de parálisis cerebral permanece estable aunque el número absoluto de niños con parálisis cerebral ha crecido debido al aumento de niños sobrevivientes⁽³⁻⁵⁾.

Los pacientes que tienen más secuelas del período neonatal se rehospitalizan con mayor frecuencia en servicios de pediatría y son controlados por múltiples especialidades pediátricas, lo cual induce a pensar que la supervivencia del RNMBPN está altamente asociada a secuelas y compromiso neurosensorial posterior.

Con el objetivo de pesquisar tempranamente alteraciones neurológicas, sensoriales y describir los factores de riesgo asociado, se realizó un estudio de seguimiento, prospectivo y protocolizado en la población de RNMBPN egresados vivos de la Unidad de Neonatología del Hospital Dr. Sótero del Río entre los años 1994-1996.

Material y método

Los RNMBPN nacidos entre los años 1994-1996, egresados vivos del hospital Dr. Sótero del Río e ingresados a seguimiento, fueron controlados siguiendo un calendario de citas preestablecido por un equipo multidisciplinario de profesionales.

Para todas las evaluaciones se estimó la edad corregida (EC) calculadas con: edad posnatal real en semanas – (40-edad gestacional). La edad gestacional se determinó por ecografía precoz, y en ausencia de ésta con la fecha de última regla, confirmada con la evaluación de Ballard modificado⁽⁶⁾.

El control clínico por neonatólogo fue mensual hasta los 6 meses, bimensual de 6 a 12 meses, trimestral desde los 12 a 24 meses de edad corregida (EC). En cada control se evaluó antropometría, estado nutricional, estado general, morbilidad; se entregó indicaciones de alimentación, estimulación y tratamiento.

El control por neurólogo se realizó a las 40 semanas, a los 3, 8, 14, 24 meses de EC según pauta preestablecida basada en Dubowitz⁽⁷⁾ y Amiel Tyson⁽⁸⁾, clasificando el examen en normal o anormal. Las anormalidades fueron clasificadas como: alteración del tono, síndrome convulsivo, síndrome piramidal y parálisis cerebral.

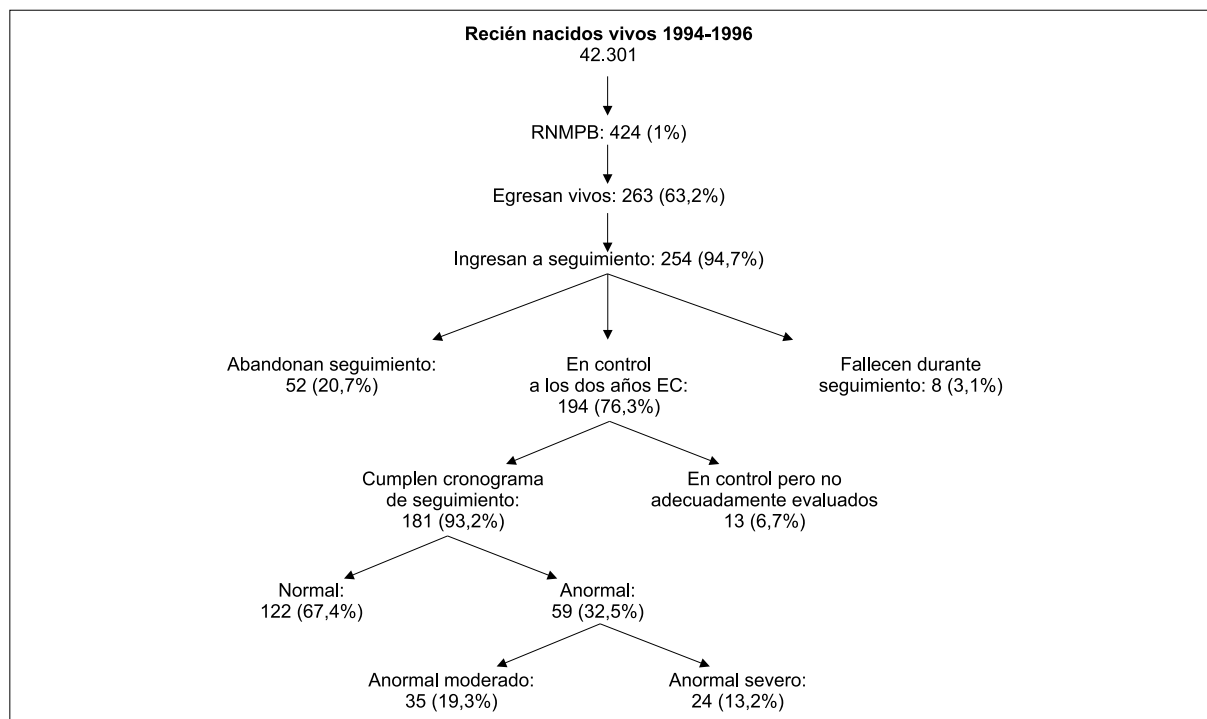


Figura 1. Algoritmo de seguimiento y evolución de RNMBPN 1994-1996.

El otorrinolaringólogo realizó otomicroscopía e impedanciometría previo a los potenciales evocados auditivos (PEA) efectuados a los 6 meses de EC. El PEA anormal, fue repetido en un plazo cercano a los dos meses.

El control fonoaudiológico se realizó a los 4, 10, 18 y 24 meses con escala Early Language Milestone, que evalúa el lenguaje en tres áreas: expresiva, comprensiva y visual. Se consideró retraso del lenguaje si el puntaje global estaba bajo el percentil 5.

El desarrollo psicomotor se evaluó por enfermera a los 6, 12, 18, 24 meses de EC, aplicando la escala de Evaluación de Soledad Rodríguez de 0-24 meses, validada para RNMBPN⁽¹⁰⁾.

La psicóloga aplicó el test de desarrollo motor y mental de Bayley II a los 12 y 24 meses de EC⁽¹¹⁾.

El oftalmólogo evaluó con fondo de ojo a las 4-6 semanas de vida y 40 semanas de EC, la frecuencia de los controles entre ambas fechas dependió del grado de retinopatía diagnosticado según clasificación internacional de retinopatía del prematuro⁽¹²⁾.

En base a estas evaluaciones de desarrollo cada niño se clasificó como:

- **Normal:** ausencia de compromiso motor, de alteración visual y/o auditiva, coeficiente del desarrollo según Bayley mayor de 85.
- **Anormal moderado:** presencia de uno o más de

los siguientes criterios: coeficiente de desarrollo mayor de 70 y menor de 85, alteración auditiva unilateral, retraso del lenguaje, síndrome convulsivo, alteración del tono sin parálisis cerebral.

- **Anormal severo:** presencia de uno de los siguientes criterios: coeficiente de desarrollo menor de 70, ceguera, sordera bilateral y parálisis cerebral.

La evolución a los dos años EC se relacionó con los antecedentes prenatales y los diagnósticos del período neonatal. Entre los factores prenatales se consideraron los antecedentes de síndrome hipertensivo, colestasia intrahepática del embarazo, infección ovular, uso prenatal de corticoides y ruptura prematura de membranas.

Entre los factores posnatales se analizó el test de Apgar a los 5 minutos (mayor o menor a 3), sexo, edad gestacional (mayor o menor a 30 semanas), peso de nacimiento, días de hospitalización, días de ventilación mecánica, presencia de displasia broncopulmonar (DBP: definida como cambios radiológicos pulmonares y dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EC), ductus arterioso permeable, infección connatal, apnea significativa (apnea que requiere estimulación para recuperarse o traslado a UCI), hemorragia intraventricular según clasificación de Papile⁽¹³⁾ y síndrome convulsivo.

Tabla 1. Características demográficas de la población de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento en control y aquellos que abandonan el seguimiento o con evaluación incompleta

	Población con controles completos (n=181)	Población que no completa seguimiento (n=65)***
Peso nacimiento (X±DE)*	1.187±221 g	1.178±233 g
Edad gestacional (semanas)*	29,4±2,5	29,6±2,6
% masculino	55	49,2
% de PEG	31	47,7**
% PN <1.000 g	21,5	26,3
% de cesárea	71	73,8
% corticoide prenatal	59,5	62,5
% membrana hialina	26	22
% de surfactante	11,8	5,1
% sepsis IH	30	20
% ECN	7,2	4,8
% HIV	13,8	19,1
% HIV grado 3 y 4	3	6,4
% DAP	29,8	22
% apneas	44	11,1**
% DBP (2 a 28 días)	32	21,5
% DBP (2 a 36 semanas)	18	10,7**

* promedio ± desviación estándar.
 ** p<0,0.
 *** abandono, n=52 + evaluación incompleta, n=13.

Toda la información obtenida fue traspasada a una base de datos. El análisis estadístico comparó los datos con el test de χ^2 , análisis univariado y de regresión logística.

Resultados

Entre 1994 y 1996 nacieron en el hospital Dr. Sótero del Río 43.302 niños, de ellos el 1% (424) correspondió a RNMBPN. La tasa mortalidad específica del MBPN fue de 36,8%, egresando vivos 268 niños y se ingresaron 254 al programa de seguimiento. El 76,3% de los niños completó el seguimiento a los dos años, de los cuales se excluyeron 13 (6,7%), por no cumplir con la evaluación programada. Se obtuvo un diagnóstico neurosensorial en 181 niños, que constituyeron el 67,8% de los egresados vivos. En la figura 1 se describe un algoritmo de seguimiento y evolución.

Las características demográficas del grupo que completó el seguimiento (181 casos) se describen en la tabla

1, comparadas con el grupo que no completó el seguimiento, ya sea por abandono (52 casos) o por evaluación incompleta (13 casos).

En la tabla 2 se describen los antecedentes de los niños clasificados como normales y los anormales a los dos años.

En la tabla 3 se describen los diagnósticos según severidad. El 50% de los niños con parálisis cerebral presentaron otra secuela asociada: tres tenían coeficiente de desarrollo bajo 70, un niño presentó sordera, uno ceguera y otro síndrome convulsivo.

El diagnóstico de parálisis cerebral se presentó en el 6,6% de los pacientes en seguimiento, en siete casos como displejia espástica, dos con tetraplejia, dos con hemiparesia y uno con hemiplejia.

Se analizó como variaba el examen neurológico en el transcurso del tiempo, 72% de los niños considerados normales al año, es igualmente considerado normal a los 2 años de edad corregida, pero 25% de los niños considerados normales cambian a anormal moderado debido a

Tabla 2. Factores posnatales y su asociación con evolución neurosensorial recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento a los dos años de edad corregida

Variable	Población normal (n=122)	Población anormal (n=59)
	Población ± desviación estándar	
Edad gestacional (semanas)	29,5±2,5	28,9±2,6
Peso nacimiento (g)	1.202±221	1.158±221
Días de hospitalización	54±21	65,7±3**
Días de ventilación mecánica	8,5±9	20,2±23**
% DBP (O ₂ a 36 s)	11,4	22
% DAP	23,8	42,4
% infección connatal	18,3	19
% HIV grado 1 y 2	9,6	13,5
% HIV grado 3 y 4	0	9,6**
% síndrome convulsivo	0	6,8**
% apneas	35,3	63,6***
% exsanguineotransfusión	1,6	6,8
% hidrocefalia	0,8	1,8

* p<0,05.
 ** p<0,005.
 *** p<0,000.

retraso del lenguaje. Siete pacientes catalogados con alteración del tono muscular en el primer año, en evaluación por el equipo multidisciplinario son considerados normales a los 2 años de EC.

Los casos de parálisis cerebral fueron todos confirmados a los dos años y tenían diagnóstico de alteración del tono entre las 40 semanas y los 8 meses de EC.

El 90,6% de los pacientes evaluados hasta los 2 años de EC tenían fondo de ojo realizado en el período intrahospitalario. Este fue normal en 82,9% (136 niños) y anormal en 17% (28 niños), con retinopatía grado I en 15 casos, retinopatía grado II en 12 y un niño con retinopatía grado III.

A todos los niños se les realizó evaluación fonológica. En 37 niños se realizaron potenciales auditivos evocados (PEA), tres de ellos presentaron sordera neurosensorial (1,7% del grupo en seguimiento) y en 14 se confirmó hipoacusia de causa mixta: central y periférica.

El análisis de correlación entre los factores prenata-

Tabla 3. Resumen de alteraciones neurosensoriales

Diagnóstico	Nº
Moderado	35
Retraso del lenguaje	24
Bayley menor de 85	13
Hipoacusia	5
Alteración del tono	2
Síndrome convulsivo	1
Severo	13
Parálisis cerebral	12
Bayley menor de 70	11
Sordera	3
Ceguera	1

Un paciente puede tener más de un diagnóstico.

les estudiados y la evolución neurosensorial anormal a los dos años, no mostró ninguna asociación significativa. El análisis de los factores posnatales mostró asociación significativa entre la evolución neurosensorial anormal a los dos años EC y peso de nacimiento menor a 1.000 g, mayor número de días de hospitalización, mayor número de días de ventilación mecánica, mayor porcentaje de ductus arterioso persistente, hemorragia intracraneana grado III y IV, apneas y síndrome convulsivo (tabla 2).

El grupo que finalizó el estudio presentó mayor porcentaje de apneas y dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida al comparar con el grupo que abandona seguimiento o no son suficientemente evaluados.

Al realizar el análisis de regresión logística se encontró que la probabilidad de examen neurosensorial anormal a los dos años de EC está asociada en forma significativa e independiente solamente con apnea, OR: 3,21 (1,57 < OR < 6,6).

Discusión

La primera dificultad en los estudios de seguimiento es mantener la adhesión al programa. En nuestro caso, pese a citaciones repetidas, un quinto de los pacientes que ingresaron al seguimiento dejaron de asistir en un plazo de dos años. Los niños que abandonaron el seguimiento pueden estar menos o más afectados, pero los datos demográficos muestran que los niños no evaluados tienen menos factores de riesgo para las alteraciones neurosen-

soriales analizadas: menor incidencia de apneas, menor incidencia de DBP (tabla 1). En esta población, de bajo nivel socioeconómico, los pacientes no tienen acceso a otra forma de atención y la actividad del seguimiento es realizada con un enfoque de médico tratante integral, por lo cual los pacientes inasistentes tienden a tener menos problemas. Aún así, si suponemos el peor de los casos, que los que abandonan el seguimiento y los que no están completamente evaluados están todos afectados, encontramos un 49,5% de los egresados vivos con una evaluación considerada normal a los dos años. Si bien la evaluación a los dos años es temprana, no detecta alteraciones de aprendizaje, déficit atencional o problemas conductuales, hay un buen diagnóstico de los trastornos neurológicos motores y problemas sensoriales mayores.

La parálisis cerebral es una de las causas más comunes de discapacidad grave en la niñez. Este síndrome, no progresivo, de discapacidad motora es 70 veces más frecuente en los RNMBPN que en la población de niños de peso de nacimiento normal⁽¹⁴⁾. Se ha descrito que la corioamnionitis clínica aumenta en 2,7 veces el riesgo de tener déficit neurológico y se ha asociado infección materna con parálisis cerebral, pero son estudios retrospectivos de poblaciones con parálisis cerebral⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Por otro lado, habría una importante relación entre infección intrauterina y enfermedad de la sustancia blanca, que incluye la leucomalacia periventricular y el ensanchamiento ventricular⁽¹⁸⁾. La infección perinatal, junto con otros factores de riesgo como desprendimiento de placenta, isquemia cerebral y la muerte de uno de los gemelos, podría desencadenar una cascada inflamatoria de citoquinas que pueden determinar daño en un cerebro que se está desarrollando^(19,20). Se ha postulado una predisposición genética a la coexistencia de respuesta inflamatoria y su asociación a parálisis cerebral⁽²¹⁾. En general los estudios de seguimiento coinciden en que la frecuencia de parálisis cerebral aumenta a menor edad gestacional y menor peso de nacimiento⁽²²⁾. La incidencia de parálisis cerebral representa 6,6% de los pacientes en seguimiento. La cifra es similar a otras series clínicas^(23,24). Hack en un seguimiento de RNMBPN en edad escolar, describe 9% de parálisis cerebral para menor de 750 g y 6% para el grupo de 750-1.499 g de peso al nacer⁽²⁵⁾.

El seguimiento oftalmológico se limitó a los problemas de retina, registrándose un caso de ceguera en todo el grupo, no se evaluaron alteraciones de refracción y no se analizaron las alteraciones de convergencia que son frecuentes en este grupo de niños; Powls señala una incidencia de 9,5%-25% de estrabismo en RNMBPN, con una alta asociación con retinopatía del prematuro y 27% de miopía en niños que presentan el antecedente de RPP⁽²⁶⁾.

Para algunos autores la incidencia de sordera es hasta 15 veces mayor que en los RN de término. Se ha demostrado que mientras más tarde se haga el diagnóstico y se retrase el tratamiento, más difícil es la adquisición del lenguaje⁽²⁷⁾. En nuestro grupo, la incidencia de sordera es casi 17 veces más que la descrita para RN de término. Si bien en sólo el 19% de los niños en control se realizó PEA, este examen se realizó en todo paciente en que se planteó alteración auditiva. La hipoacusia grave o profunda se ha asociado significativamente a la coexistencia de menor peso de nacimiento, presencia de hemorragia intracranéa, ventilación mecánica por más de 10 días, exposición a agentes ototóxicos, hiperbilirrubinemia y sepsis⁽²⁸⁻³⁰⁾. Las cifras internacionales describen una incidencia de 1-3 por cada 1.000 RNV, cifra que aumenta dramáticamente a 2-4% en los RN dados de alta de unidades de cuidados intensivos neonatales.

El grupo con retraso del lenguaje requiere mayor estudio y seguimiento para poder determinar si el retraso corresponde a un problema cognitivo o si depende de influencia ambiental.

Estudios de coeficiente intelectual (CI) en niños de MBPN describen mayor incidencia de CI subnormal (CI 70-84) y deficiente (< 70) a menor peso de nacimiento: 8-13% de los menores de 1.000 g y 20% de los menores de 750 g tienen inteligencia subnormal 25. Nosotros no evaluamos coeficiente intelectual, sólo coeficiente de desarrollo a los 2 años y encontramos 6% (11 niños) con coeficiente de desarrollo menor de 70.

La mayoría de los factores posnatales que se encontraron asociados a evolución neurosensorial anormal, están descritos en otros estudios de seguimiento. La hemorragia intraventricular grado III y IV está claramente asociada a evolución neurológica anormal^(11,17,31,32). La DBP se ha asociado a alteraciones neurológicas, además de alteraciones cognitivas y motoras^(32,33). En nuestro estudio, la incidencia global de DBP fue de 32% considerando criterio de requerimiento de oxígeno a los 28 días y de 18% con criterio de oxígeno a las 36 semanas de EC. El grupo con examen neurológico anormal presentó el doble de incidencia de DBP (usando criterio de oxígeno a las 36 semanas), 22% versus 11,4% del grupo con evolución normal pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

La asociación de apneas con compromiso neurológico ha sido reportada en algunos estudios. Dos mecanismos para esta asociación pueden citarse: uno es que la apnea con bradicardia prolongada produce hipoperfusión y daño hipóxico-isquémico cerebral; la otra posibilidad es que la apnea esté reflejando una mayor inmadurez del SNC, como lo muestra la menor velocidad de conducción del tronco cerebral por menor mielinización en niños con apneas. La presencia de apneas sería un

marcador de inmadurez y de mayor vulnerabilidad frente a las diferentes noxas del período perinatal⁽³⁴⁻³⁷⁾.

En Chile nacen alrededor de 280.000 niños al año, de los cuales entre el 0,8 y 0,9% es menor de 1.500 g, si aplicamos una sobrevida de 60%, egresarían vivos 1.473 niños. Según nuestros datos se puede estimar alrededor de 100 niños con parálisis cerebral y 25 niños con sordera cada año en el país, asociado a MBPN, que requieren un programa de diagnóstico y rehabilitación temprana.

La mantención de programas de seguimiento con alta adherencia y los recursos para recuperar la información de la evolución, el desarrollo de redes de información y análisis centralizado como el actual programa de Seguimiento del Ministerio de Salud y la relación con los eventos perinatales es fundamental para el avance de las prácticas clínicas neonatológicas y la mejoría de la calidad de la sobrevida al mediano plazo.

Agradecimientos

A Sr. Luis Villarroel del P., M Sc. Estadística, Instructor Asociado, Salud Pública, Universidad Católica de Chile, quien colaboró en los análisis estadísticos; Dra. Iturra, Oftalmóloga del Hospital; Dr. Andrés Rosenblut, Otorrinolaringólogo del Hospital; Médicos del Servicio de Neonatología y Neurología del Hospital Sótero del Río; Médicos y tecnólogos del Instituto de Rehabilitación Infantil de Santiago, quienes realizaron los potenciales evocados auditivos.

Referencias bibliográficas

1. **Long W, Cobert A, Cotton R, McGuinness G, Courtney S, Walter D.** A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325(24): 1696-703.
2. **Collaborative European Multicenter Study group.** Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988; 82: 683-91.
3. **Hack M.** Follow-up for high risk neonatal. In: Fanaroff A, Martin R., eds. *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 6 ed. St. Louis : Mosby, 1997: 952-7.
4. **O'Shea T, Preisser J, Klinepeter K.** Trends in mortality and Cerebral Palsy in a Geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics* 1998; 101: 642-7.
5. **Stevenson D, Wright L.** Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1632-9.
6. **Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R.** New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.
7. **Dubowitz L, Dubowitz V, Goldberg C.** Clinical assesment of gestational age in the newborn infants. *J Pediatr* 1970; 77: 1.
8. **Amiel-Tison C, Grenier A.** Valoración neurológica del recién nacido y del lactante. Barcelona: Toray-Masson, 1981.
9. **Caplan J, Gleason JR.** Quantifyng language development from birth to 3 years using the early language milestone scale. *Pediatrics* 1990; 86(6): 955-62.
10. **Rodríguez S, Arancibia V, Undurraga C.** Escala de evaluación del desarrollo psicomotor: 0-24 meses. 3 ed. Santiago: Galdoc, 1986.
11. **Bayley N.** Bayley Scales of Infant Development 1993. 2 ed. San Antonio: Psychological Corporation, 1993.
12. An international classification of retinopathy of pre-maturity. *Pediatrics* 1984; 74: 127-33.
13. **Papile A, Burstein J, Burstein R.** Incidence and evolution of subependimal and intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
14. **Cummins SK, Nelson KB, Grether JK.** Cerebral palsy in four northern California counties, births 1983 through 1985. *J Pediatr* 1993; 123: 230-7.
15. **Dammann O, Allred EN, Veelken N.** Increased risk of spastic diplegia among very low birth weight children after preterm labor or prelabor rupture of membrane. *J Pediatr* 1998; 132: 531-5.
16. **Nelson KB, Ellenberg JH.** Predictors of low and very low birth weight and relation of these to cerebral palsy. *JAMA* 1985; 254: 1473-9.
17. **Leonard CH, Clyman R, Picuch R.** Effect of medical and social risk factors on outcome of prematurity and very low birth weight. *J Pediatr* 1990; 116: 620-6.
18. **Dammann O, Levinton A.** Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42: 1-8.
19. **Gómez R, Romero R, Edwin SS.** Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 135-76.
20. **O'Shea M, Damman O.** Antecedents of cerebral palsy in very low-birth weight infants. *Clin Perinatol* 2000; 27: 285-301.
21. **Damman O, Durum SK, Levinton A.** Modification of the infection-associated risks of preterm birth and white matter damage in the preterm newborn by polymorphisms in the tumor necrosis factor-locus?. *Pathogenesis* 1998; 2: 1-7.
22. **Hack M, Klein N, Taylor H.** Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child* 1995; 5: 176-96.
23. **Sommerfelt-K.** Long term outcome for non handi-capped low birth weight infants. *Eur J Pediatric* 1998; 657: 1-3.
24. **Fernández Carrocera LA, Peñuela Olaya MA.** Crecimiento y alteraciones del neurodesarrollo en el recién nacido de alto riesgo. México : Academia Americana de Pediatría, 1999.
25. **Hack M, Taylor HG, Klein N.** School-age outcomes in chil-

- dren with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 331: 753-9.
26. **Powls A, Botting N, Cooke RW.** Visual impairment in very low birthweight children. *Arch Dis Child* 1997; 76: 82-7.
 27. **Kennedy CR.** The assessment of hearing and brainstem function. *Eyre Ja. The neurophysiological examination of the newborn infant.* London: Mac Keith Press, 1992: 79-92.
 28. **Garza S, Poblano A, Robledo G.** Potenciales provocados auditivos en niños con riesgo neonatal de hipoacusia. *Rev Panam Salud Pública* 1997; 2: 119-24.
 29. **Bergman I, Hirsch RP, Fria JL, Shapiro SM.** Cause of hearing loss in the high risk premature infant. *J Pediatr* 1985; 106: 95-101.
 30. **Arnold J, Radkowski D.** Hearing loss in the newborn infant. In: Fanaroff A, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant.* 6 ed. St. Louis: Mosby, 1997: 958-63.
 31. **Allan WC, Vohr B, Makuch R.** Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 580-5.
 32. **Barrera Reyes RH, Fernández Carrocera LA.** Neurodesarrollo al año en pacientes con Displasia Brocopulmonar. *Bol Méd Hosp Infant Mex* 1995; 52: 572-81.
 33. **Singer L, Yamashita T, Lilien L.** A longitudinal study of developmental outcome of infants with broncho-pulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997; 100: 987-93.
 34. **Koons AH, Mojica N, Jadeja N, Ostfeld B, Hiatt M, Hegyi T.** Neurodevelopmental outcome of infants with apnea of prematurity. *Am J Perinatol* 1993; 10: 208-11.
 35. **Ramackers VT, Casaer P, Daniels H.** Cerebral hyperperfusion following episodes of bradycardia in the preterm infant. *Early Hum Develop* 1993; 34: 199-208.
 36. **Perlman J.** Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care. Potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics* 2001; 108: 1339-48.
 37. **Handerson-Smart DJ, Pettigrew AG, Cambell DJ.** Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. *N Engl J Med* 1983; 308: 353-7.