

## Evaluación en la edad escolar de los recién nacidos de muy bajo peso

Dres. Mariela Viña<sup>1</sup>, Miguel Martell<sup>2</sup>, Gerardo Martínez<sup>3</sup>,  
Lic. Rosa Loureiro<sup>4</sup>

### Resumen

*Se describe la asociación entre la gravedad neonatal y el crecimiento y desarrollo en la edad escolar de 37 niños nacidos de pretérmino con peso menor o igual a 1.500 g. Para evaluar la gravedad neonatal además de las variables usadas comúnmente como el peso, la edad gestacional, necesidad de ventilación mecánica y hemorragia ventricular se usó el NTISS y el SNAP. Todos pertenecían a un buen medio socioeconómico y cultural. El porcentaje de secuelas graves fue de 27% siendo más frecuentes en los de menor peso. La gravedad neonatal tiene mayor valor predictivo para secuelas cuanto más bajo es el peso al nacer. El crecimiento en peso, talla y perímetro craneano comparado con las tablas patrones del NCHS no tuvieron diferencias significativas con los nacidos de término y con peso adecuado para la edad gestacional.*

**Palabras clave:** Recién nacido de muy bajo peso – crecimiento y desarrollo  
Niño – crecimiento y desarrollo  
Estudios de evaluación

### Introducción

Con la introducción de nuevas tecnologías es cada vez mayor el número de neonatos de muy bajo peso que sobreviven<sup>(1-4)</sup>. En dos períodos de tiempo (1976-1980) y (1981-1985) en un estudio de seguimiento, Grogard<sup>(5)</sup> encuentra un aumento en la supervivencia de niños de muy bajo peso, acompañado de una disminución de las secuelas. La baja mortalidad hace que ésta no sea un indicador adecuado para mostrar la mejoría del cuidado neonatal. Más importante es evaluar el crecimiento y desarrollo hasta que estos niños alcancen una edad en la que se pue-

da evaluar el grado de madurez de las distintas funciones, especialmente neuropsíquicas. La edad a la cual se debe hacer la evaluación es un motivo de discusión<sup>(6-8)</sup>. En la mayoría de los estudios publicados<sup>(9)</sup> el seguimiento se extiende hasta los 2 o 3 años de edad. Esta edad puede ser muy temprana para identificar problemas, especialmente en el área cognitiva, cuando se requieren actividades más integradas<sup>(10)</sup>.

La adaptación a la vida extrauterina de estos niños es muy compleja, estando expuestos a múltiples complicaciones. Por este motivo cuando se quiere asociar la muerte o las secuelas con los eventos neonatales no es suficiente relacionarlos sólo con el peso y la edad gestacional sino que se deben tener en cuenta otras variables. Así se ha descrito en el NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System)<sup>(11)</sup>, índice de gravedad basado en las intervenciones terapéuticas. Más tarde, Richardson<sup>(12,13)</sup> describió el SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) para neonatos que se basa en la modificación de la variable fisiológica producida por la enfermedad descrita en adultos por Knaus<sup>(14)</sup>. Ambos se han usado

1. Asistente del Departamento de Neonatología. Hospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina.

2. Prof. Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

3. Investigador Perinatólogo del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP).

4. Nurse. Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay.

Correspondencia: Dr. Miguel Martell. Departamento de Neonatología. Hospital Pereira Rossell.

Presentado: 2/10/98

Aceptado: 5/2/99

para evaluar el pronóstico de muerte pero no de secuelas. Los objetivos del presente trabajo son: a) evaluar el crecimiento y desarrollo de un grupo de niños entre los 7 y 13 años de edad cuyo peso al nacer fue de 1.500 gramos o menos; b) medir el valor pronóstico de la gravedad neonatal evaluada a través del peso, edad gestacional, crecimiento intrauterino y la gravedad neonatal evaluada por el NTISS y el SNAP.

## Material y método

Se estudiaron 75 neonatos de pretérmino que ingresaron en forma consecutiva en una unidad de cuidado intensivo neonatal (CUP – Centro Uruguayo de Perinatología) entre enero de 1980 y diciembre de 1987, provenientes del Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU). El número de sobrevivientes fue de 45 (60%). Se obtuvo información de 39 niños. Dos de ellos fallecieron antes del año de vida. La causa de muerte fue sepsis en uno y agravo encefálico severo en el otro. Los 37 niños restantes tenían en el momento de la evaluación entre 7 y 13 años y habían cursado por lo menos un año escolar. Ninguno presentó enfermedades intercurrentes capaces de originar secuelas neuropsíquicas. La gravedad de la enfermedad neonatal se evaluó con el NTISS<sup>(11)</sup> y el SNAP<sup>(12)</sup>. Esta información se obtuvo en forma retrospectiva de las historias clínicas, se usó el valor promedio de los primeros tres días del ingreso. No se pudo completar la información para el SNAP en cuatro casos (dos con lesiones y dos normales). Además se evaluaron otras variables perinatales tales como peso al nacimiento, peso para la edad gestacional por la amenorrea o la clínica<sup>(15)</sup>, puntaje de Apgar, presencia o ausencia de hemorragia ventricular (HV) y tiempo de ventilación asistida. Para valorar la HV se usó la clasificación de Papile<sup>(16)</sup>.

La evaluación del desarrollo se hizo con entrevistas realizadas en el hogar. Se obtuvo información del rendimiento escolar observando el carné escolar y las tareas realizadas en clase y en el hogar. A todos los niños se les practicó un examen clínico para evaluar motricidad, audición, visión y lenguaje. Fueron catalogados como normales, con secuelas leves, moderadas y graves. Las secuelas leves y moderadas fueron definidas como aquellas que no interferían seriamente en el desarrollo de la vida cotidiana (moderado déficit neurológico, visual o auditivo); graves, aquellas que sí interferían en el desarrollo de la vida normal (parálisis cerebral, retardo mental y déficit sensoriales y psicológicos severos). Todos los que presentaron lesiones graves estaban controlados por pediatras con apoyo de especialistas en rehabilitación. El crecimiento se evaluó a través del peso, talla y perímetro craneano. Los valores se expresan en unidades de desvío estándar. Se tomó como población de referencia los datos

publicados por el NCHS<sup>(17,18)</sup> y de Roche<sup>(19)</sup> para el perímetro craneano.

Para el análisis estadístico se usó la prueba de t para las variables cuantitativas continuas y la prueba de Mann-Whitney para los datos ordinales. Para las variables cualitativas se usó el riesgo relativo (RR), la prueba de chi cuadrado y la prueba de Fisher o ambos, de acuerdo con el número de casos. Se aceptó como nivel de significación un error alfa de 5% o menos ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

### Desarrollo

De los 37 niños, veintitres (61%) fueron normales entre los 7 y 13 años. Veintiséis (71%) concurrían a escuela normal o habían finalizado el ciclo escolar sin ayuda especial. Once (30%) presentaron retardo escolar.

### Secuelas

Catorce niños (38%) tenían algún tipo de lesión, cuatro eran leves (11%) y los diez restantes graves (27%). Dentro de los 14 que tuvieron secuelas siete fueron múltiples y siete únicas. Las secuelas fueron cognitivas, motoras y sensoriales.

### Tipos de secuelas

Retardo escolar. De los 11 niños que presentaban dificultad en el aprendizaje nueve concurrían a escuelas especiales y dos necesitaban apoyo extra escolar. El déficit cognitivo se detectó previo al ingreso escolar en ocho y luego de comenzada la escuela en tres.

Motora. Siete niños (18%) presentaron secuelas motoras. Tres eran leves (monoparesias) y cuatro graves (hipertonía de los cuatro miembros con cuadriparesia) que dificultaban la marcha normal.

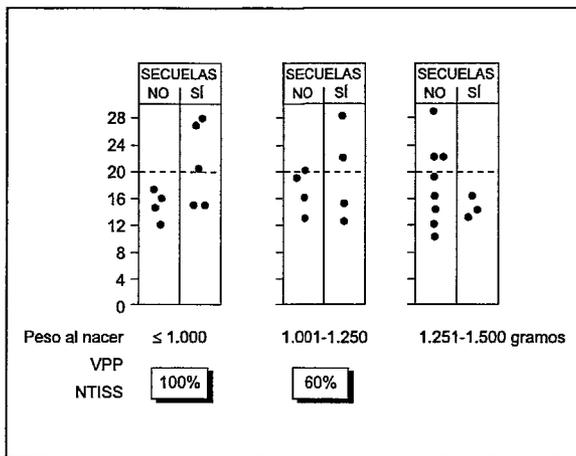
Sensoriales. Auditiva: Se detectó déficit auditivo en seis niños (16%). Cuatro fueron graves y dos moderados. Los niños, con déficit auditivo tenían menor peso al nacer, requirieron más tiempo de ventilación asistida y recibieron aminoglucósidos por un tiempo (20,8 días) significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que los niños con audición normal (9,2 días).

Visual. Dos niños (5%) presentaron disminución de la agudeza visual siendo grave en uno de ellos.

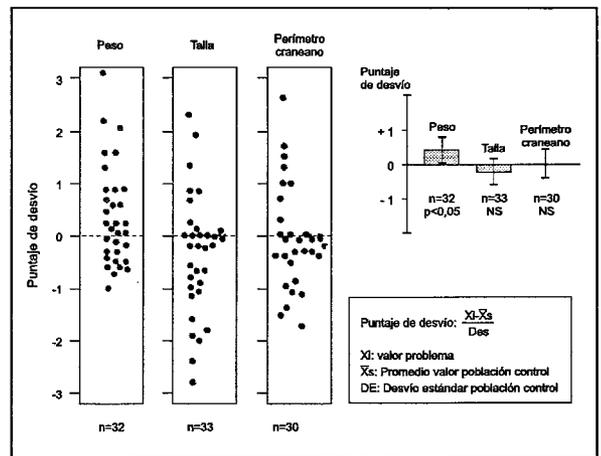
Lenguaje. Cuatro niños tenían déficit en el lenguaje. En tres de ellos era grave y estaba asociado a sordera.

Asociación entre secuelas y variables perinatales

Peso al nacer. El mayor porcentaje de secuelas (60%) se encontró en el grupo de peso menor o igual a 1.000 gramos, 40% en el grupo de 1.001–1.250 gramos y 21% en el último grupo.



**Figura 1.** Valor predictivo de secuelas neurológicas del puntaje de gravedad neonatal (NTISS) en los tres grupos de peso.  
VPP: valor predictivo positivo. Punto de corte: NTISS  $\geq$  20



**Figura 2.** Crecimiento entre los 7 y 12 años de neonatos nacidos con muy bajo peso.

Bajo peso para la edad gestacional. Cuatro fueron de bajo peso para la edad gestacional. Los pesos al nacimiento fueron de 920, 1.020, 1.170 y 1.460 g. El NTISS estuvo entre 16 y 17. Ninguno presentó alteraciones en el desarrollo.

Apgar. No hubo asociación significativa entre el desarrollo de secuelas y la depresión neonatal al 1° y 5° minuto.

Sexo. El porcentaje de secuelas en varones fue de 45% (9/20) y en niñas de 25% (4/17); riesgo relativo (RR) = 1,6 (IC 95%: 0,59-4,44). Esta diferencia no fue significativa.

Hemorragia ventricular. Se realizó ecografía transfontanelar en 32 neonatos. Diez (31%) tenían hemorragia. En cuatro casos fueron hemorragias grado I y II. Los seis restantes fueron grado III y IV. Presentaron secuelas graves dos de los cuatro niños con HV grados I y II y tres de los seis que tenían hemorragia cerebral (HC) grado III y IV. En dos de los seis casos con hemorragia grado III y IV fue necesario realizar una derivación ventrícula peritoneal porque desarrollaron una hidrocefalia evolutiva.

Ventilación asistida. No hubo diferencia significativa en el porcentaje de secuelas entre los niños que requirieron o no ventilación asistida. En el grupo de niños ventilados, aquellos que presentaron secuelas tuvieron un peso menor (1.072 g  $\pm$  181 versus 1.312 g  $\pm$  184) y mayor tiempo de ventilación asistida (34,1 días  $\pm$  16 versus 12 días 11) que los normales. Ambas diferencias fueron significativas (p < 0,05).

Broncodisplasia. El número de pacientes con broncodisplasia (requerimiento de oxígeno por más de 28 días) fue de 10 (27%). No hubo diferencias de secuelas con aquellos que no tuvieron broncodisplasia.

Puntaje de gravedad NTISS. En la muestra global no

hubo diferencia significativa en el puntaje de NTISS entre los niños con o sin secuelas; la mediana fue de 16 para ambos grupos. Cuando se consideró por intervalos de peso y se tomó como punto de corte un valor de NTISS mayor o igual a 20 se obtuvo un valor predictivo de 100% para los menores de 1.000 g; de 66% para el grupo entre 1.000 y 1.250 y 0 para el grupo de 1.251 a 1.500 (figura 1).

Puntaje de SNAP. La mediana del puntaje fue de 9 para el grupo con lesiones y 7 para los que tuvieron evolución normal. Esta diferencia fue significativa (p < 0,05 una cola).

**Crecimiento**

A la edad de la evaluación (entre los 7 y 13 años) el peso fue significativamente mayor (0,3 unidades de desvío) que en la población de referencia. En talla y perímetro craneano las diferencias no fueron significativas (figura 2). El crecimiento en diez neonatos que presentaron broncodisplasia expresado en puntaje de desvío fue para el peso: -0,2; talla: -0,45 y perímetro craneano: -0,30. No hubo diferencias significativas con el resto del grupo.

Con respecto a los cuatro neonatos de bajo peso para la edad gestacional el puntaje de desvío (puntaje 2) para el peso fue de -1,6 ( $\pm$  0,21) al nacer. A la edad escolar el puntaje de desvío fue de -0,45 ( $\pm$  0,49) para el peso y de -1,49 ( $\pm$  0,63) para la talla. Estas diferencias no fueron significativas para el peso pero sí para la talla con el grupo control.

**Discusión**

La evaluación del crecimiento y desarrollo de los neona-

**Tabla 1.** Porcentaje de lesiones en los nacidos con 1.500 g o menos

Autor	n	Graves	Moderadas o leves, o ambas	Retardo escolar	Comporta- miento	Dif. IQ (P de DE)	Porc. <80%	Año Nac.	Controles "n"
Lloyd <sup>(23)</sup>	51	14	22	22*	p<0,05	-0,56	20	1975	
Ross <sup>(24)</sup>	87	8	22	55	p<0,05	-0,8		1978-79	
Calame <sup>(25)</sup>	83	12	47	22	p<0,05			1972-76	
Jamieson <sup>(26)</sup>	23				p<0,05	0,73		1968-75	
Ouden <sup>(27)</sup>	813			19				1983	
Vohr <sup>(28)</sup>	30	7	20	33		-1,27		1975-77	
Kitchen <sup>(29)</sup>	153	16	40	16		-0,63	30	1966-70	
Drillen <sup>(30)</sup>	72	14	44	36			20	1966-70	
Hack <sup>(31)</sup>	249	10	34	36	p<0,05	-0,35	30	1977-79	
Damman <sup>(32)</sup>	298	12	52		Sí	-0,5		1983-86	
Steiner <sup>(33)</sup>	122	11	15	25		-0,53	25	1963-71	38
Hunt <sup>(7)</sup>	102	24	21	60			28	1965-75	600
Hack <sup>(34)</sup>	65	21	30	25	p<0,05			1982-86	41
Klebanov <sup>(35)</sup>	360			31				1979-81	
Roth <sup>(36)</sup>	221	12	22	19					
Marlow <sup>(37)</sup>	55	25	47		p<0,05			1980-81	15
Total	2.784	1.588	1.588	2.408					43
Porcentaje IC 95%		13 (11-15)	34 (32-36)	27 (25-29)		-0,56			
Actual	37	30	11	29					

tos egresados de las unidades de cuidado intensivo a través de un seguimiento continuo es importante porque además de evaluar el tipo de atención compromete al equipo de salud con el bienestar del niño y su familia <sup>(7)</sup>.

Las medidas de evaluación de las unidades de cuidado intensivo no son fáciles de realizar y se deben definir bien los objetivos <sup>(8,20)</sup>. Como lo señala Ens-Dokkum <sup>(8)</sup> debería haber un acuerdo internacional para la estandarización de métodos de medida de evolución. En este sentido hay autores que sugieren un mínimo de edad <sup>(21)</sup>. Las que habitualmente se miden son aquellas que requieren un período corto de observación como son las morbilidades más frecuentes y diversas tecnologías usadas como ser tipo de ventilación, precocidad de diagnóstico y tipos de tratamiento de las enfermedades comunes. La evaluación de las secuelas respiratorias, neuropsíquicas, retardo escolar y comportamiento requieren un período de observaciones más prolongado. Sin embargo, su evaluación es muy importante porque define de alguna manera lo que se llama calidad de vida. El problema es que además de medir la calidad del cuidado de la terapia intensiva también evalúa la atención integral del niño en su medio incluyendo el control prenatal, del parto, de los cuidados

neonatales y de las técnicas de rehabilitación y estimulación. El presente trabajo es una reconstrucción de cohortes de niños en edad escolar. Esta metodología implica interrupciones en el seguimiento pero ha demostrado ser útil y sus resultados pueden ser comparables con aquellos en que el seguimiento se hace sin interrupción <sup>(22)</sup>. Se compara el crecimiento y desarrollo de un grupo de neonatos que egresaron de una unidad de terapia intensiva pertenecientes a un buen medio socioeconómico con aquellos publicados en la literatura cuyo seguimiento llegaba a la edad escolar. Los trabajos seleccionados para comparar fueron aquellos que usaron una buena metodología para el análisis (tablas 1 y 2) <sup>(23-43)</sup>. La variabilidad de las definiciones <sup>(20)</sup> y de las pruebas usadas hace que no se pueda hablar de un metaanálisis sino simplemente de "un grupo de autores". Lamentablemente, como se muestra en ambas tablas, no sobrepasan de 2.500 los niños evaluados en las publicaciones a la edad escolar. Este número es un porcentaje muy bajo de los egresos de terapia intensiva del mundo. Por otro lado, corresponden a pocos países especialmente los llamados desarrollados. Es una obligación el seguimiento de los niños que egresan de una unidad de terapia intensiva neonatal para eva-

Tabla 2. Frecuencia en secuelas en los nacidos con 1.000 g o menos

Autor	n	Graves	Moderadas o leves, o ambas	Retardo escolar	Comporta- miento	Dif. IQ (P de DE)	Porc. <80%	Año Nac.	Controles "n"
Hack <sup>(34)</sup>	68	21	25	45	p<0,05	-1	50****	1982-86	61
Saigal <sup>(5,36)</sup>	129	31		38	p<0,001	-1	15****	1977-81	145
O'Callagan <sup>(39)</sup>	80	22		67	N.S		25****	1977-86	153
Teplin <sup>(40)</sup>	28	11	50	32	p<0,05	-0,86		1980	26
Victoria <sup>(41)</sup>	88	18	8	23			18****	1979-80	
Nickel <sup>(42)</sup>	25	28	64	72				1960-1972	
Whitfield <sup>(43)</sup>	115	14%		47%	p<0,005	-0,98	19****	1974-1985	50
Total	533								
Porcentaje		21	26	44		-1,01			
IC 95%		(18-24)	(20-32)	(40-48)		(Promedio)			

\* Clase social; \*\* IQ (índice intelectual) < 70

Saigal: tienen mayor frecuencia y número de tributos afectados

luar el crecimiento y desarrollo sea con pruebas complejas o sencillas como el Denver<sup>(44)</sup> y si lo requieren ser sometidos a un programa de rehabilitación temprana<sup>(45-48)</sup>.

Se discutirán algunas variables a destacar como el crecimiento, las lesiones neurológicas, retardo escolar, etcétera.

### Crecimiento

El crecimiento fue adecuado para el peso, talla y perímetro craneano. Estos resultados son similares a los obtenidos por Kitchen<sup>(29)</sup>, pero otros autores<sup>(34,40,49,50)</sup> encuentran disminución significativa de crecimiento en este grupo de niños especialmente en el perímetro craneano. Incluso Hack<sup>(31,51)</sup> encuentra que aquellos niños que tienen un retardo del crecimiento del perímetro craneano, éste persistía a los 8 años, se asocia con mayor retardo en algunas áreas de desarrollo e hiperactividad. En el trabajo actual el crecimiento adecuado podría explicarse por el buen nivel socioeconómico de la población. Recientemente se ha descrito en un seguimiento de neonatos nacidos con 1.000 g o menos que hacían el "catch-up" en la adolescencia<sup>(52)</sup>. En el caso de los niños con broncodisplasia tampoco se encontró diferencia. Este resultado difiere con los publicados por Vhor y Vrlenich<sup>(28,53)</sup> que han encontrado un déficit de peso y de perímetro craneano en los niños que presentaron broncodisplasia. Vhor<sup>(28)</sup> también encontró que los neonatos con displasia broncopulmonar tienen mayor frecuencia de lesiones neurológicas y de retardo escolar que los pretérminos que no tuvieron broncodisplasia. En una reciente publicación,

Giacoia<sup>(54)</sup> no encuentra diferencias en el cociente intelectual ni en el retardo escolar entre los prematuros que presentaron o no broncodisplasia pulmonar, aunque ambos estaban debajo de los nacidos de término normales. También se describe<sup>(54,55)</sup> que a la edad escolar persiste una alteración de la funcionalidad respiratoria dada por obstrucción e hiperreactividad de la vía aérea acompañada de insuflación en los que presentaron broncodisplasia pulmonar.

### Lesiones neurológicas

Para definir las lesiones neurológicas se usan diversas clasificaciones que no son comparables. Algunos autores hablan de "lesión neurológica" grave, moderada o leve. Otros, especialmente los anglosajones<sup>(56)</sup>, usan tres términos para denominar las lesiones "handicap" para expresar una desventaja del individuo que le impide o limita desenvolverse normalmente en la sociedad como consecuencia de un déficit funcional u orgánico; "disability" es la alteración de una función e "impairment" indica lesión orgánica. En el presente estudio se usó el término "handicap" como sinónimo de lesión. Numerosos trabajos describen que los nacidos con muy bajo peso entre los 5 y 8 años de edad muestran mayor disfunción neurológica, más baja inteligencia, menos eficiencia en las pruebas psicométricas y mayores problemas de comportamiento cuando se comparan con los nacidos de término y peso adecuado. Estas diferencias persisten aun corrigiendo por riesgos sociales<sup>(8,35)</sup>. Cuando se toman todas las publicaciones se tiene 14% (IC 95%: 12-16) de le-

**Tabla 3. Estabilidad de las lesiones**

Diagnóstico de lesión	Vic. Inf. Col. <sup>(41)</sup>	Collin <sup>(81)</sup>	Teplin <sup>(40)</sup>	Ford <sup>(82)</sup>	Aylward <sup>(72)</sup>
Correcto (no cambios)	62	66	61	69	62-81
Sobrediagnóstico	27	8	7	8	10-12
Subdiagnóstico	11	25	32	23	6-18
Dudoso	—	—	—	—	6-13
1ª Evaluación (años)	2	1-2	1-3	1	—
2ª Evaluación (años)		3-5	6	6	3

siones graves para los menores o igual a 1.500 gramos y de 26% (IC 95%: 22-30) para los menores de 1.000 gramos (tablas 1 y 2). Las cifras del estudio actual son mayores que las publicadas en la literatura. Esta diferencia puede ser real o puede que el criterio de clasificación sea diferente <sup>(57,58)</sup>. En aquellos estudios <sup>(59)</sup> que comparan el IQ de los pretérminos con los nacidos de término normales se encuentra una disminución de -0,67 de unidades de desvío (entre 8 y 9 puntos) en los menores o iguales a 1.500 gramos y de -1,15 en los nacidos de 1.000 gramos o menos. El porcentaje de niños con IQ menor de 80 es variable.

Algunos autores como Saigal <sup>(38)</sup> estudian la calidad de vida usando diferentes atributos (sensación, morbilidad, emociones, capacidad de aprender, autocuidado y dolor) para evaluar distintas dimensiones del estado de salud. Los más afectados en el grupo de niños de muy bajo peso son aquellos relacionados con el aprendizaje, luego las alteraciones sensoriales y tercero los elementos de motricidad.

El déficit auditivo estuvo presente en 16% de los niños. Es muy superior al hallado por otros autores <sup>(5,40)</sup>. Esto podría estar vinculado al uso prolongado de aminoglucósidos y la presencia de hiperbilirrubinemia <sup>(60-62)</sup>. También se describe que la leucomalacia periventricular puede afectar las radiaciones auditivas <sup>(36)</sup>.

Cuatro niños presentaron déficit en el lenguaje, tres de los cuales se asociaron a pérdida de la audición. El déficit en la visión no difirió de lo descrito por otros autores <sup>(5,40)</sup>.

#### Rendimiento escolar

No hay uniformidad en lo que se le denomina retardo escolar <sup>(23,63,64)</sup>. El porcentaje de fracaso escolar depende de la definición usada a la edad de la evaluación.

Existen dos formas de evaluación en la edad escolar: a) una que es medida de la actuación escolar propiamente dicha, esto es el rendimiento escolar, necesidad de ayuda extraescolar y repetidores, o ambos, y b) aplicación de una serie de pruebas psicométricas adecuadas a este in-

tervalo de edad que evalúan inteligencia, lenguaje, memoria, lectura, motricidad fina, comportamiento (en la escuela y en el hogar). Varios estudios comparan el rendimiento escolar en los nacidos con 1.500 gramos o menos con un grupo control de término y peso adecuado (tablas 1 y 2). En general se encuentra que el rendimiento escolar es más bajo en los nacidos de muy bajo peso. En el presente trabajo se usó el carné escolar y la evaluación de las tareas escolares. El porcentaje de retardo escolar encontrado en el estudio actual fue de 29%. Este valor está dentro de la variabilidad descrita en la literatura que varía de 22% a 54% entre los 7 y 8 años de edad en los sobrevivientes de las unidades de cuidado intensivo comparada con 2% a 20% en los normales. Aproximadamente uno de cada tres nacidos de muy bajo peso tendrá retardo escolar. Las causas del retardo escolar son poco conocidas. En algunos casos están relacionadas con alteraciones neurológicas que producen una alteración perceptivo motriz mientras que en otros casos se atribuye a trastornos de comportamiento <sup>(38)</sup>. Los neonatos nacidos prematuros son habitualmente hiperactivos y tienen disminución de la atención <sup>(24-26,35)</sup>. Usando pruebas psicométricas muy específicas <sup>(35)</sup> se encontró un déficit de la memoria, especialmente en los nacidos con menos de 800 gramos. También tienen menos competencia social y atlética <sup>(35)</sup>.

Las pruebas de inteligencia y lenguaje que implican mayor capacidad de abstracción se relacionan más con el estado socioeconómico que con la morbilidad neurológica, mientras que el desarrollo visomotor es influenciado por el estado neurológico <sup>(32,33)</sup>.

**Sexo.** Cuando en el análisis se tiene en cuenta el sexo la mayoría de los autores <sup>(24,39,58,65)</sup> encuentra que los varones presentan mayor frecuencia de lesiones y de alteraciones del comportamiento que las niñas. En nuestro estudio las secuelas neurológicas fueron más frecuentes en los varones (45%: 9/20) que en las mujeres (25%: 4/17), pero las diferencias no fueron significativas.

En los nacidos de muy bajo peso que además tienen un peso bajo para la edad gestacional (retardo de crecimiento intrauterino) se describe un aumento de la frecuencia de las lesiones y menor IQ <sup>(66-68)</sup>. Los resultados del estu-

dio actual son similares a los hallados por Strauss<sup>(69)</sup> que comparando los nacidos de bajo peso con su hermano de peso adecuado encuentra que los nacidos con bajo peso están por debajo en peso, talla y perímetro craneano de los controles pero no encuentra diferencia en las pruebas de desarrollo. La diferente etiología del retardo del crecimiento intrauterino podría ser una explicación. Este concepto también se puede extender a los prematuros<sup>(70,71)</sup>. La prematuridad es de causa variable y la incidencia es más alta en los medios socioeconómicos deficitarios. Las variables biológicas tienen más influencia en la evolución temprana del crecimiento y desarrollo mientras que a medida que aumenta la edad las variables ambientales tienen más importancia<sup>(9,72)</sup>.

*Predictividad de las lesiones a la edad escolar.* Son pocas las variables neonatales que predicen lesiones neurológicas alejadas mientras el neonato se encuentra en la unidad de cuidados intensivos<sup>(73)</sup>. Las que más se mencionan son las alteraciones ecográficas severas (hemorragia grado III y IV), dilatación ventricular, lesiones de leucomalacia<sup>(34,36,73-80)</sup> y displasia broncopulmonar<sup>(34,70)</sup>. Otros, como Marlow<sup>(37)</sup>, no encuentran asociación entre leucomalacia con retardo del desarrollo. Se ha evaluado tanto en el examen neurológico como con pruebas de desarrollo más complejas y se encuentra que para diferentes intervalos de edades el diagnóstico es estable en un porcentaje entre 60% y 70%, (tabla 3)<sup>(40,41,72,81-85)</sup>. Hay sobre diagnóstico de lesiones entre 8% y 25% y no se diagnostican entre 11% y 32%. La variación se puede deber a que las pruebas no son homogéneas. Unas valoran más el desarrollo motor, otras el cognitivo, etcétera. Otra causa es la evolución espontánea de la lesión<sup>(83)</sup> que algunas funciones se desarrollan en diferentes edades y no pueden ser detectadas precozmente<sup>(86)</sup>. Además de la falta de acuerdo de las pruebas es que habitualmente cuando hay un déficit se hace una intervención.

En ensayos clínicos controlados<sup>(48)</sup> se ha demostrado que la intervención es efectiva mientras dura, luego los efectos tienden a desaparecer, especialmente los de menor peso. Para esto se deben realizar programas especiales<sup>(47,88)</sup>.

Aquí se presenta una nueva forma de predicción que es la gravedad neonatal medida por la intensidad de maniobras terapéuticas realizadas, NTISS<sup>(11)</sup> y por las modificaciones producidas por la enfermedad en diferentes variables biológicas, SNAP<sup>(12)</sup>. Ambos puntajes son usados para medir la severidad de la enfermedad neonatal y predecir mortalidad. En el trabajo actual se plantea su uso para asociar la severidad de la enfermedad neonatal y su relación con las secuelas alejadas. El NTISS demostró tener un alto valor predictivo en los recién nacidos de peso

menor de 1.250 g, especialmente en los menores de 1.000 g, aunque la sensibilidad es baja. El SNAP también fue significativamente más alto en los niños lesionados. De acuerdo con los resultados obtenidos la severidad de la enfermedad es peor tolerada en los neonatos con muy bajo peso. Esto indicaría que las medidas de sostén deberían extremarse en este grupo de niños para evitar complicaciones que lo agraven, especialmente en los menores de 1.000 g en los cuales aparece el mayor porcentaje de secuelas. De esta forma se lograría no sólo aumentar la sobrevivencia de estos niños sino mejorar su calidad de vida.

*Patogenia de las lesiones.* La base anatomopatológica de las lesiones no es clara. Las causas responsables de lesiones neurológicas en este grupo de niños son la hemorragia ventricular y la leucomalacia periventricular<sup>(34,36,74-76)</sup>. Sin embargo, 13% a 20% de niños presentan secuelas sin tener ninguna de estas lesiones. Esto se puede deber a que el diagnóstico no se hizo correctamente o a otra causa. La sensibilidad de la ecografía transfontanelar para diagnosticar hemorragia del lecho germinal y ventricular es de 61% y 91% respectivamente y de 28% para la leucomalacia<sup>(89)</sup>. Un hecho que puede explicar este error diagnóstico es que las lesiones de necrosis o gliosis pueden ser muy pequeñas, microscópicas, no produciendo imágenes anormales. También se podrían deber a las alteraciones de las comunicaciones interhemisféricas quizás causadas por injuria de los tractos comisurales incluyendo aquellos de la parte posterior del cuerpo calloso, zona donde presumiblemente se transmite la información cognitiva<sup>(36)</sup>. El aumento de los ventrículos y retardo en la mielinización fueron las lesiones más frecuentes asociadas a leucomalacia<sup>(75)</sup>. El mecanismo por el cual la hemorragia ventricular produce secuelas se puede explicar por la destrucción de la masa encefálica cuando se asocia a hemorragia parenquimatosa y por compresión e isquemia cuando hay hidrocefalia<sup>(74)</sup>. Shankoran<sup>(74)</sup> y Roth<sup>(36)</sup> encontraron 13% de lesiones graves en las hemorragias ventriculares que no se acompañaban de ventriculomegalia. Cuando se complica con hidrocefalia el porcentaje de secuelas aumenta unas tres veces<sup>(74-77)</sup>. Este porcentaje aumenta cuando aparecen complicaciones vinculadas a la derivación<sup>(74)</sup>. La dilatación ventricular puede verse en ausencia de hemorragia<sup>(76)</sup>. Cuando esta dilatación persiste y tiene bordes irregulares puede sugerir una lesión parenquimatosa. La gliosis periventricular es habitualmente encontrada asociada a la dilatación ventricular y no se detecta por ecografía<sup>(36)</sup>. En el resto de los casos es posible que la misma noxa que produce la hemorragia a nivel de la matriz germinal también pueda producir lesiones en el resto del parénquima (hipoxia, cambios de flujo sanguíneo cerebral) que producen necrosis neuronal y un retardo en la mielinización<sup>(79)</sup>. Se des-

cribe<sup>(90)</sup> en el recién nacido de término que anomalías en el sistema nervioso o infecciones no diagnosticadas pueden ser una causa importante de parálisis cerebral o retardo mental. Estas causas pueden estar presentes en los prematuros y ser causa de lesiones<sup>(8)</sup>.

A pesar de que en las dos últimas décadas ha habido una notable mejoría en la mortalidad en los nacidos de muy bajo peso, poco se ha hecho para mejorar el crecimiento y desarrollo posnatal, la morbilidad en los sobrevivientes es alta, en especial aquellos problemas relacionados con el aprendizaje. Aunque los programas de intervención pueden compensar parcialmente los problemas del desarrollo de estos niños, aún el porcentaje de secuelas es elevado<sup>(88)</sup>.

El alto valor predictivo de la gravedad de la enfermedad para originar no sólo muertes sino secuelas graves en los neonatos de muy bajo peso lleva a plantearse una conducta activa frente al feto y al recién nacido de peso menor a 1.000 g, ya que con la tecnología y el conocimiento actual se pueden mejorar los resultados<sup>(70,88)</sup>. El manejo inadecuado de estos niños no sólo aumenta la mortalidad sino que también incrementa las secuelas. Aunque esta premisa debe ser tenida en cuenta, los mayores esfuerzos deben estar dedicados a un mejor control del embarazo para prevenir la prematurez, asegurar un adecuado crecimiento intrauterino y evitar el nacimiento de niños de muy bajo peso<sup>(91)</sup>. Si el parto no se puede detener debe tratarse de que el nacimiento se produzca en una maternidad que tenga unidad de terapia intensiva para evitar el traslado neonatal que puede agravar el pronóstico e incluso la severidad de las secuelas<sup>(41,92-95)</sup>. Para un peso promedio de 1.300 gramos y 30 semanas de gestación la transferencia intrauterina disminuye la mortalidad en 10% y la hemorragia intracraneana en 15%<sup>(96)</sup>. Para disminuir la incidencia de este grupo de neonatos y su morbilidad debe actuarse sobre aquellos factores que son riesgo de prematurez y bajo peso. Una forma de encarar este problema es regionalizar el cuidado de estas embarazadas y sus fetos para que éstos sean vigilados correctamente con la tecnología disponible y si nacen serán tratados en las unidades de mejor nivel. Luego del alta deben ser evaluados en programas de seguimiento para control y rehabilitación si es necesario. Esto sería una forma de mejorar la efectividad de los recursos, evitando muertes y secuelas.

## Summary

The association between neonatal gravity and growth and development at school age in 37 preterm infants, who weighed 1500 g or less, is described. In addition to common used variables to assess neonatal gravity such as weight, length of gestation, need of mechanical ventila-

tion and ventricular hemorrhage, NTISS and SNAP were employed. The surveyed population had satisfactory standards of living and an adequate cultural background. Twenty seven per cent showed serious sequelae, that appeared more frequently in those infants showing the lowest weights. Sequelae were more predictable as lower were the weights. There was no significant difference between the studied sample and newborn infants with normal weights in terms of weight, stature, and cranial perimeter, comparing to figures of NCHS pattern tables.

## Résumé

On fait la description ici de l'association entre la gravité néonatale et la croissance et le développement à l'âge scolaire de 37 enfants nés prématurés ayant un poids inférieur ou égal à 1500g.

Dans le but d'évaluer la gravité néonatale, ainsi que les variables utilisées couramment telles que le poids, l'âge de gestation, la nécessité de ventilation mécanique et hémorragie ventriculaire, on s'est servi du NTISS et du SNAP. Tous appartenaient à un bon environnement socio-économique et culturel. Le pourcentage de séquelles graves a été de 27%, étant plus fréquentes chez les enfants à poids inférieur.

Plus le poids est bas à la naissance plus la gravité néonatale a une plus grande valeur prédictive par séquelles. La croissance en poids, taille et périmètre crânien comparé aux grilles de base du NCHS, n'a pas eu de différences importantes avec les nés à terme ayant un poids normal pour leur âge de gestation.

## Bibliografía

1. Ehrenhaft PM, Wagner JL, Herdman RC. Changing prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1989; 74:528-35.
2. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:78-84.
3. Batton DG, Holtrop P, DeWitte D, Pryce C, Roberts C. Current gestational age-related incidence of major intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1994; 125:623-5.
4. Synnes AR, Ling EW, Withfield MF, Mackinnon M, Lopes L, Wong G, et al. Perinatal outcomes of a large cohort of extremely low gestational age infants (twenty-three to twenty-eight completed weeks of gestation). *J Pediatr* 1994; 125:952-60.
5. Grogaard JB, Lindstrom DP, Parker RA, Culley B, Sthalman MT. Increased survival rate in very low birth weight infants (1.500 grams or less): no association with increased incidence of handicaps. *J Pediatr* 1990; 117:139-46.
6. Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years: a regional study. *J Pediatr* 1991; 118:751-60.
7. Hunt J, Tooley WH, Harving D. Learning disabilities in children with birth weights less than or equal to 1.500 grams. *Semin Perinatol* 1982; 6:280-7.

8. **Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH.** Evaluation of care for the preterm infant: review of literature on follow-up of preterm and low birth-weight infants. Report from the collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants (pops) in The Netherlands. *Paediatry Perinat Epidemiol* 1992; 6:434-59.
9. **Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A, Verhulst SJ.** Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: A metaanalysis. *J. Pediatr* 1989; 115:515-20.
10. **Lindsay GA, Wedell K.** The early identification of educationally "at risk" children revisited. *Learn Disabil* 1982; 15:212-7.
11. **Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldman DA.** Neonatal therapeutic intervention scoring system: A therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics* 1992; 90:561-7.
12. **Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA.** Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91:617-23.
13. **Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA.** Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics* 1993; 91:969-75.
14. **Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE.** APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 19:591-6.
15. **Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R.** A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93:120-2.
16. **Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H.** Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-34.
17. **Hamil PV, Drizd TA, Jhonson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM.** Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:607-29.
18. **World Health Organization.** Measuring change in nutritional status: guidelines for assessing the nutritional impact of supplementary feeding programmes for vulnerable groups. Geneva: WHO, 1983.
19. **Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM.** Head circumference reference data: birth to 18 years. *Pediatrics* 1987; 79:706-12.
20. **Aylward GP, Pfeiffer SI.** Follow-up and outcome of low birth-weight infants: conceptual issues and methodology review. *Aust Paediatr J* 1989; 25:3-5.
21. **Johnson A.** Follow up studies: a case for a standard minimum data set. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76:F61-F63.
22. **McCormick MC, Baker J, Brooks-Gunn J, Turner J, Workman-Daniels K, Peckham GJ.** Cohort reconstruction: which infants can be restudied at school age? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991; 5:410-22.
23. **Lloyd BW, Wheldall K, Perks D.** Controlled study of intelligence and school performance of very low-birthweight children from a defined geographical area. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30:36-42.
24. **Ross G, Lipper EG, Auld PA.** Social competence and behavior problems in premature children at school age. *Pediatrics* 1990; 86:391-7.
25. **Calame A, Fawer CL, Claeys V, Arrazola L, Ducret S, Jaunin L.** Neurodevelopmental outcome and school performance of very-low-birth-weight infants at 8 years of age. *Eur J Pediatr* 1986; 145:461-6.
26. **Noble-Jamieson CM, Lukeman D, Silverman M, Davies PA.** Low birth weight children at school age: neurological, psychological, and pulmonary function. *Sem Perinatol* 1982; 6:266-79.
27. **Lya-den-Ouden A, Hille ET, Bauer L, Verloove-Vanhorick SP.** School performance in very preterm children. *Lancet* 1993; 342:550-1.
28. **Vohr BR, Garcia Coll C, Lobato D, Yunis KA, O'Dea C, Oh W.** Neurodevelopmental and medical status of low-birthweight survivors of bronchopulmonary dysplasia at 10 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33:690-7.
29. **Kitchen WH, Ryan MM, Rickards A, McDougall AB, Billson FA, Keir EH, et al.** A longitudinal study of very low-birthweight infants. IV: An overview of performance at eight years of age. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22:172-88.
30. **Drillien CM, Thomson AJM, Burgoyne K.** Low-birthweight children at early school-age: A longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22:26-47.
31. **Hack M, Breslau N, Aram D, Weissman B, Klein N, Borawski-Clark E.** The effect of very low birth weight and social risk on neurocognitive abilities at school age. *J Dev Behav Pediatr* 1992; 13:412-20.
32. **Dammann O, Walther H, Allers B, Schröder M, Drescher J, Lutz D, et al.** Development of a regional cohort of very-low-birthweight children at six years: cognitive abilities are associated with neurological disability and social background. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:97-106.
33. **Steiner ES, Sanders EM, Phillips EC, Maddock CR.** Very low birth weight children at school age: comparison of neonatal management methods. *Br Med J* 1980; 281:1237-40.
34. **Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercury-Minich N.** School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 331:753-9.
35. **Klebanov PK, Brooks-Gunn J, McCormick MC.** Classroom behavior of very low birth weight elementary school children. *Pediatrics* 1994; 94:700-8.
36. **Roth SC, Baudin J, McCormick DC, Edwards AD, Townsend J, Stewart AL, et al.** Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:755-68.
37. **Marlow N, Roberts BL, Cooke RW.** Motor skills in extremely low birthweight children at the age of 6 years. *Arch Dis Child* 1989; 64:839-47.
38. **Saigal S, Rosenbaur P, Stoskopf B, Hoult L, Furlong W, Feeny D, et al.** Comprehensive assessment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: Comparison with a reference group. *J Pediatr* 1994; 125:411-7.
39. **O'Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, Harvey JM, Mohay H, Rogers YM, et al.** School performance of elbw children: a controlled study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:917-26.
40. **Teplin SW, Burchinal M, Johnson-Martin N, Humphry RA, Kraybill EN.** Neurodevelopmental, health, and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1.001 grams. *J Pediatr* 1991; 118:768-77.
41. **Victorian Infant Collaborative Study Group.** Eight-year outcome in infants with birth weight of 500 to 999 grams: continuing regional study of 1979 and 1980 births. *J Pediatr* 1991; 118:761-7.
42. **Nickel RE, Bennett FC, Lamson FN.** School performance of children with birth weights of 1.000 g or less. *Am J Dis Child* 1982; 136:105-10.
43. **Whitfield MF, Grunau RV, Holsti L.** Extremely premature ( $\leq$  800 g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:F85-F90.
44. **Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B.** The Denver II: A major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992; 89:91-7.
45. **The Infant Health and Development Program.** Enhancing the

- outcomes of low-birth-weight premature infants. A multisite, randomized trial. *JAMA* 1990; 263:3035-42.
46. **Bennett FC, Scott DT.** Long-term perspective on premature infant outcome and contemporary intervention issues. *Semin Perinatol* 1997; 21:190-201.
  47. **McCarton CM, Wallace IF, Bennett FC.** Early intervention for low-birth-weight premature infants: what can we achieve? *Ann Med* 1996; 28:221-5.
  48. **McCarton CM, Brooks-Gunn J, Wallace IF, Bauer CR, Bennett FC, Bernbaum JC, et al.** Results at age 8 years of early intervention for low-birth-weight premature infants. The Infant Health and Development Program. *JAMA* 1997; 277:126-32.
  49. **Hack M, Weissman B, Breslau N, Klein N, Borawski-Clark E, Fanaroff AA.** Health of very low birth weight children during their first eight years. *J Pediatr* 1993; 122:887-92.
  50. **LLoyd BW.** Outcome of very-low-birthweight babies from Wolverhampton. *Lancet* 1984; 2:739-41.
  51. **Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E.** Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991; 325:231-7.
  52. **Hirata T, Bosque E.** When they grow up: the growth of extremely low birth weight ( $\leq 1.000$  g) infants at adolescence. *J Pediatr* 1998; 132:1033-35.
  53. **Vrtenich LA, Bozynski ME, Shyr Y, Schork MA, Roloff DW, McCormick MC.** The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. *Pediatrics* 1995; 95:855-9.
  54. **Giacioia GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ.** Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1997; 130:400-8.
  55. **Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker AC, Stabile MW, Keens TG.** Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 110:693-9.
  56. **van Zeben-van-der-Aa TM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH.** Morbidity of very low birthweight infants at corrected age of two years in a geographically defined population. Report from Project on Preterm and Small for gestational age infants in The Netherlands. *Lancet* 1989; 1:253-5.
  57. **Escobar GJ, Littenberg B, Pettiti DB.** Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 1991; 66:204-11.
  58. **Ornstein M, Ohlsson A, Edmonds J, Asztalos E.** Neonatal follow-up of very low birthweight/extremely low birthweight infants to school age: a critical overview. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:741-8.
  59. **Siegel LS.** Reproductive, perinatal, and environmental variables as predictors of development of preterm (less than 1.501 grams) and fullterm children at 5 years. *Semin Perinatol* 1982; 6:274-9.
  60. **De-Vries LS, Lary S, Withelaw AG, Dubowitz LM.** Relationship of serum bilirubin levels and hearing impairment in newborn infants. *Early Hum Dev* 1987; 15:269-77.
  61. **Joint Committee of infant hearing 1994 Position Statement.** American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1995; 95:152-6.
  62. **Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A.** Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate* 1997; 71:1-10.
  63. **Sell EJ, Gaines JA, Gluckman C, Williams E.** Early identification of learning problems in neonatal intensive care graduates. *Am J Dis Child* 1985; 139:460-3.
  64. **McInerney TK.** Children who have difficulty in school: a primary pediatrician's approach. *Pediatr Rev* 1995; 16:325-32.
  65. **Largo RH, Molinari L, Kundu S, Lipp A, Duc G.** Intellectual outcome, speech and school performance in high risk preterm children with birth weight appropriate for gestational age. *Eur J Pediatr* 1990; 149:845-50.
  66. **Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC.** Mortality, morbidity, and outcome of the small-for-gestational age infant. *Semin Perinatol* 1988; 12:84-94.
  67. **Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC.** Preterm or small-for-gestational-age infants. Neurological and behavioural development at the age of 6 years. *Eur J Pediatr* 1988; 147:460-7.
  68. **Hutton JL, Phaaroah PO, Cooke RW, Stevenson RC.** Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76:F75-F81.
  69. **Strauss RS, Dietz WH.** Growth and development of term children born with low-birth-weight: effects of genetical and environmental factors. *J Pediatr* 1998; 133:67-72.
  70. **Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, Sehring SA.** Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. *Pediatrics* 1997; 100:633-9.
  71. **Aylward GP, Hatcher RP, Leavitt LA, Rao V, Bauer CR, Brennan MJ, et al.** Factors affecting neurobehavioral responses of preterm infants at term conceptional age. *Child Dev* 1984; 55:1155-65.
  72. **Aylward GP, Gustafson N, Verhulst SJ, Colliver JA.** Consistency in the diagnosis of cognitive, motor, and neurologic function over the first three years. *J Pediatr Psychol* 1987; 12:77-98.
  73. **Blackman JA, Lindgren SD, Hein HA, Harper DC.** Long-term surveillance of high-risk children. *Am J Dis Child* 1987; 141:1293-9.
  74. **Shankaran S, Koepke T, Woldt E, Bedard MP, Dajani R, Eisenbrey AB, et al.** Outcome after posthemorrhagic ventriculomegaly in comparison with mild hemorrhage without ventriculomegaly. *J Pediatr* 1989; 114:109-14.
  75. **de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van-Haastert IC, Meiners LC.** Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and mri later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993; 24:263-8.
  76. **Pellicer A, Cabanas F, García-Alix A, Pérez Rodríguez J, Quero J.** Natural history of ventricular dilatation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 1993; 9:108-14.
  77. **Garfinkel E, Tejani N, Boxer HS, Levintal C, Atluru V, Tuck S, et al.** Infancy and early childhood follow-up of neonates with periventricular or intraventricular hemorrhage or isolated ventricular dilation: a case controlled study. *Am J Perinatol* 1988; 5:214-9.
  78. **Aziz K, Vickar DB, Sauve RS, Etches PC, Pain KS, Robertson CM.** Province-based study of neurologic disability of children weighing 500 through 1.249 grams at birth in relation to neonatal cerebral ultrasound findings. *Pediatrics* 1995; 95:837-44.
  79. **Toft PB, Leth H, Peitersen B, Lou HC.** Metabolic changes in the striatum after germinal matrix hemorrhage in the preterm infant. *Pediatr Res* 1997; 41:309-16.
  80. **Vaucher YE, Bejar RF, Jones BL, Merritt TA.** Neurologic outcome: effect of ventricular dilation, intraventricular hemorrhage and white matter necrosis in preterm infants. *Pediatr Res* 1987; 21:405A.
  81. **Collin MF, Halsey CL, Anderson CL.** Emerging developmental sequelae in the «normal» extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1991; 88:115-20.
  82. **Ford LM, Steichen J, Steichen-Asch PA, Babcock D, Fogelson MH.** Neurologic status and intracranial hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. Outcome at 1 year and 5 years. *Am J Dis Child* 1989; 143:1186-90.
  83. **Nelson KB, Ellenberg JH.** Children who "outgrew" cerebral palsy. *Pediatrics* 1982; 69:529-36.
  84. **Allen MC, Capute AJ.** Neonatal neurodevelopmental examination as a predictor of neuromotor outcome in premature infants. *Pediatrics* 1989; 83:498-506.

85. **Nelson KB, Ellenberg JH.** Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. *Pediatrics* 1979; 64:225-32.
86. **Lindahl E, Michelsson K, Donner M.** Prediction of early school-age problems by a preschool neurodevelopmental examination of children at risk neonatally. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30:723-34.
87. **Brooks-Gunn J, McCarton CM, Casey PH, McCormick MC, Bauer CR, Bernbaum JC, et al.** Early intervention in low-birth-weight premature infants. Results through age 5 years from the Infant Health and Development Program. *JAMA* 1994; 272:1257-62.
88. **Richmond J.** Low-birth-weight infants. Can we enhance their development? *JAMA* 1990; 263:3069-70.
89. **Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds EO.** Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30:457-71.
90. **Truwit CL, Barkovich AJ, Koch TK, Ferreiro DM.** Cerebral palsy: MR findings in 40 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:67-78.
91. **Keirse MJNC.** New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:618-28.
92. **Paneth N, Kiely JL, Wallenstein S, Marcus M, Pakter J, Susser M.** Newborn intensive care and neonatal mortality in low-birth-weight infants: a population study. *N Engl J Med* 1982; 307:149-55.
93. **Verloove-Vanhorick SP, Verwey RA, Ebeling MC, Brand R, Ruys JH.** Mortality in very preterm and very low birth weight infants according to place of birth and level of care: results of a national collaborative survey of preterm and very low birth weight infants in The Netherlands. *Pediatrics* 1988; 81:404-11.
94. **Keirse MJNC.** Preterm delivery. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. New York: Oxford University Press, 1991:1277.
95. **Grether JK, Nelson KB, Emery 3<sup>rd</sup>, Cummins SK.** Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 128:407-14.
96. **Lamont RF, Dunlop PD, Crowley P, Levene MI, Elder MG.** Comparative mortality and morbidity of infants transferred in utero or postnatally. *J Perinat Med* 1983; 11:200-3.