

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría



TESIS DOCTORAL
**Análisis evolutivo de las secuelas neurocognitivas en los niños
nacidos con una edad gestacional inferior a 32 semanas y/o
peso al nacer menos de 1500 gramos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Berta Zamora Crespo

Directores

Tomás Palomo Álvarez
Ana Camacho Salas

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA**



**ANÁLISIS EVOLUTIVO DE LAS SECUELAS NEUROCOGNITIVAS EN
LOS NIÑOS NACIDOS CON UNA EDAD GESTACIONAL INFERIOR A 32
SEMANAS Y/O PESO AL NACER MENOR DE 1.500 GRAMOS**

TESIS DOCTORAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

BERTA ZAMORA CRESPO

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES:

TOMÁS PALOMO ÁLVAREZ

ANA CAMACHO SALAS

Madrid, 2015

A mis padres

A Daniel

A mis hijos

AGRADECIMIENTOS:

A mis 3 directores de mi tesis: el Catedrático Prof. de Psiquiatría de la UCM Dr. Tomás Palomo Álvarez, la Prof. Asociado de la UCM de Neurología Dra. Ana Camacho Salas y el Prof. Asociado de la UCM de Neurología Dr. Fernando Mateos Beato y por haber aceptado dirigir esta tesis. Sus consejos, dedicación y apoyo han hecho posible la realización de la misma.

Al Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre, porque esta tesis ha sido posible al solicitar mi colaboración en el trabajo cooperativo dirigido por dicho Servicio “Apoyo al desarrollo de los niños nacidos demasiado pequeños y demasiado pronto. Diez años de observación e investigación clínica en el contexto de un programa de seguimiento”, estudio que fue premiado con el Premio Reina Sofía en el año 2000.

A la Unidad de Neurología Pediátrica del Hospital 12 de Octubre (Dr. F. Mateos Beato, Dr. R. Simón de las Heras, Dra. A. Camacho Salas y Dra. Nuñez Enamorado) por abrirme los ojos a la neurología infantil para poder comprender todos los problemas neurológicos de los niños objeto de mi tesis.

A la Dra. A. Martínez Aragón Neuroradiología Infantil que me ha cedido y explicado las imágenes de resonancia magnética y ecografías que ilustran esta tesis.

A Agustina Benito por facilitarme en todo momento mi trabajo, recibéndome y ayudándome cariñosamente cada vez que necesitaba buscar historias o rescatar información de los pacientes.

A David que además de ser un gran compañero ha sido la persona que ha realizado el análisis estadístico y siempre ha estado accesible a mis llamadas y mails.

A mis compañeros del hospital por sus ánimos, su ayuda, por la facilidad que me han dado para poder dedicar más tiempo a este trabajo, en general por su gran apoyo y

confianza en mí: gracias Maribel, Ana C., Ana M., Noemí, Pilar, Jaime, Joaquin, Cristina L., Cristina G.,...

A los pacientes y a sus padres, sin ellos no sólo no se hubiera podido realizar esta tesis, además no tendría sentido.

A mi familia, en especial a mis padres por su apoyo, cariño y por saber guiarme en los momentos que más lo he necesitado. Me habéis enseñado a luchar para conseguir las cosas y gracias a vosotros soy la persona que soy.

A mis hijos por ser la fuente de motivación para terminar esta tesis.

Por último, tengo que agradecer a Daniel sus ánimos y fuerzas en los momentos de duda o desánimo. Sin su apoyo incondicional, su paciencia y su confianza permanente en mí esto no hubiese sido posible.

ÍNDICE

RESUMEN	II
ABSTRACT	VIII
ABREVIATURAS	XIV
ÍNDICE DE FIGURAS	XV
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XVI
ÍNDICE DE TABLAS	XVII
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1. PREMATURIDAD	2
1.1.1. IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD	2
1.1.2. CONCEPTO	6
1.1.3. CONDICIONANTES DE LA PREMATURIDAD	8
1.1.4. LESIONES CEREBRALES	9
1.1.5. DESARROLLO PSICOMOTOR	11
1.1.5.1 EDAD CORREGIDA	11
1.2. SECUELAS DE LA PREMATURIDAD	12
1.2.1. SENSORIALES	12
1.2.2. NEUROLÓGICAS	14
1.2.3. PSIQUIÁTRICAS	17
1.2.4. NEUROCOGNITIVAS	19
1.2.4.1. TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO	19
1.2.4.2. COCIENTE DE DESARROLLO/INTELIGENCIA	20
1.2.4.3. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS	22
1.2.4.4. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN EL NIÑO PREMATURO CON LESIÓN CEREBRAL	27
1.2.4.5. ESTUDIO EVOLUTIVO	31
1.3. PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LA PREMATURIDAD	33
1.3.1. PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE	34
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	37
2.1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	38
2.2. OBJETIVOS GENERALES DEL ESTUDIO	39

2.3.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO	39
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	41
3.1.	TIPO DE ESTUDIO	42
3.2.	IDENTIFICACIÓN DE LOS NIÑOS	42
3.3.	RECOGIDA DE DATOS	43
3.4.	VARIABLES	43
3.4.1.	VARIABLES PERINATALES	43
3.4.2.	VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS	44
3.4.3.	VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS	44
3.5.	CONSULTA NEUROPSICOLOGÍA	47
3.5.1.	BATERIA DE TEST PSICOMÉTRICOS	48
3.5.1.1.	ESTUDIO INTELECTUAL	48
3.5.1.2.	ESTUDIO NEUROCOGNITIVO	49
3.5.1.2.1.	ESTUDIO DEL LENGUAJE	49
3.5.1.2.2.	ESTUDIO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS	49
3.5.1.2.3.	ESTUDIO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS/TDAH	50
3.5.1.3.	HITOS MADURATIVOS	51
3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
4.	RESULTADOS	54
4.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS	55
4.2.	DATOS PERINATALES	55
4.3.	DATOS NEURORRADIOLÓGICOS	56
4.4.	EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	57
4.5.	DESARROLLO INTELECTUAL EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE	58
4.6.	DESARROLLO NEUROCOGNITIVO EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE	64
4.6.1.	EL DESARROLLO DEL LENGUAJE	64
4.6.2.	LAS FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS	73

4.6.3.	LAS FUNCIONES EJECUTIVAS	81
4.7.	ANÁLISIS EVOLUTIVO DEL PERFIL GLOBAL DEL NIÑO EN LOS CINCO AÑOS DE ESTUDIO	91
4.7.1.	EL DESARROLLO INTELECTUAL	91
4.7.2.	EL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO	97
4.8.	ANÁLISIS DE LA LESIÓN CEREBRAL EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER	100
4.9.	ANÁLISIS DEL DESARROLLO COGNITIVO EN RELACIÓN CON LA LESIÓN CEREBRAL	102
5.	DISCUSIÓN	104
5.1.	DESARROLLO INTELECTUAL EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE	106
5.2.	TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE	109
5.2.1.	EL DESARROLLO DEL LENGUAJE	110
5.2.2.	EL DESARROLLO DE LAS FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS	112
5.2.3.	EL DESARROLLO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS	115
5.3.	EVOLUCIÓN DE LOS TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS	118
5.3.1.	EL DESARROLLO INTELECTUAL	118
5.3.2.	TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS	120
5.4.	LA LESIÓN CEREBRAL EN EL NIÑO PREMATURO Y SU RELACIÓN CON LA CAPACIDAD COGNITIVA	122
5.5.	CONSIDERACIONES GENERALES	124
5.5.1.	LIMITACIONES	124
5.5.1.1.	EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER	125
5.5.1.2.	VALORACIÓN NEUROCOGNITIVA A LOS 4 AÑOS DE EDAD	126
6.	CONCLUSIONES	127
7.	BIBLIOGRAFÍA	131

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los avances clínicos y de investigación llevados a cabo en los últimos años no han impedido que los índices de prematuridad continúen aumentando en los países desarrollados. La importancia de conocer mejor este tipo de nacimientos radica tanto en la supervivencia de los neonatos como en la gran preocupación por su morbilidad. Las secuelas sensoriales y neurológicas son frecuentes y conocidas por los profesionales sanitarios, sin embargo las alteraciones neurocognitivas que sufren estos niños y que parecen ser inversamente proporcionales a la edad gestacional y peso al nacer han adquirido una notable trascendencia.

Los trastornos del neurodesarrollo se consideran alteraciones vinculadas a la maduración cerebral. Por ello, se inician en la infancia y se expresan de forma diferente en distintas etapas del crecimiento. Son alteraciones que evolucionan de acuerdo con la formación del sistema nervioso central y que regulan las funciones motoras, sensitivas, cognitivas y emocionales que permiten la adaptación al medio. Los niños nacidos de forma prematura son vulnerables a padecer trastornos del neurodesarrollo por contar con un cerebro inmaduro y un tipo específico de vascularización que la hace especialmente sensible a sufrir lesiones cerebrales. Además la maduración cerebral en un ambiente extrauterino puede ser objeto de importantes modificaciones lo que podría derivar en anomalías cerebrales no estructurales que contribuirían a explicar los problemas cognitivos, conductuales y emocionales que pueden aparecer en los niños nacidos con una edad gestacional menor a 37 semanas y/o peso inferior a 2.500 gramos.

El servicio de neonatología del Hospital 12 de Octubre se creó en el año 1980. En la actualidad, atiende a más de 5.000 recién nacidos pretérmino. Un 30 % de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatal lo constituyen los recién nacidos con peso al nacimiento menor de 1.500g. El mismo servicio desde sus comienzos se marcó como objetivo, no sólo el tratamiento agudo de los niños enfermos sino también, el apoyo a los padres y la participación de los mismos en el cuidado de los niños enfermos. La necesidad de crear un programa de seguimiento se basó en dos motivos principalmente. El primero, la evidencia de secuelas neurológicas y sensoriales de esta población; y el segundo, la ausencia de información sobre su evolución a largo plazo en nuestro país. Por estas razones se elaboró un programa estructurado y multidisciplinar para el seguimiento de grandes

prematurados con el objetivo de mejorar su evolución y de poner en marcha proyectos de investigación clínica específicos.

En los últimos años con el fin de mejorar el conocimiento de las características clínicas y pronósticas de esta población han ido aumentando los programas de seguimiento con el objetivo principal de un abordaje terapéutico multidisciplinar de estos niños, y del que el Programa de Seguimiento del Hospital Universitario 12 de Octubre ha sido pionero, propiciando el fundamento de este estudio.

No obstante, a pesar de este abordaje, el tipo y evolución de las secuelas neurocognitivas sigue siendo un tema poco estudiado en la población pediátrica española.

OBJETIVO: El propósito de este trabajo fue estudiar el desarrollo intelectual y neurocognitivo en tres momentos temporales (2, 4 y 7 años de edad) de los niños nacidos con una edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1.500g.

Se ha querido conocer la evolución de los trastornos neurocognitivos detectados a los 2 años de edad corregida.

Y por último, se ha estudiado las lesiones cerebrales más frecuentes en nuestra muestra, su relación con la edad gestacional y el peso al nacer, así como la posible influencia de la lesión en el rendimiento cognitivo de niño pretérmino.

MATERIAL Y MÉTODOS: Este trabajo de investigación consiste en un estudio retrospectivo hospitalario que analizó las características clínica, neuropsicológicas y neurorradiológicas de 138 niños nacidos con una edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso inferior a 1.500g, pertenecientes al Programa de Seguimiento de la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Todos los niños que acudieron al Programa de Seguimiento del Hospital Universitario 12 de Octubre se registraron en una base de datos del Servicio de Neonatología. En ella se recogieron todos los datos obstétricos, clínicos y psicológicos de los pacientes, siguiendo la normativa de la ley de Protección de Datos. Antes de formar parte del Programa de seguimiento las familias firmaron un consentimiento informado donde se les explicaba la utilidad del programa y se les informaba sobre la posibilidad de usar los datos médicos y psicológicos con fines de investigación.

Los criterios de inclusión fueron haber nacido en el Hospital Universitario 12 de Octubre, nacer con un peso inferior a 1.500g y/o nacer con una edad gestacional menor de 32 semanas y haber asistido por lo menos a dos de las revisiones neuropsicológicas. Como criterio de exclusión fue no tener una lesión cerebral no atribuible a la prematuridad (infección congénita, malformación cerebral u otra enfermedad de causa genética).

Las variables recogidas fueron perinatales (edad gestacional y peso al nacer), neurorradiológicas (resultado de la ecografía transfontanelar cerebral en el momento del alta) y neuropsicológicas (capacidad cognitiva/intelectual, desarrollo del lenguaje, funciones visoperceptivas, conducta, desarrollo atencional y funciones ejecutivas).

Todos los sujetos fueron valorados en tres momentos temporales distintos (2, 4 y 7 años de edad) con una batería neuropsicológica referenciada y baremada en población española. Esta valoración se realizó en la consultad de neuropsicología que se dividió en 3 partes: la primera de ellas consistió en una anamnesis detallada para conocer la evolución del niño desde el alta de la Unidad de Neonatología hasta el momento actual. Dentro de ésta se recogió el desarrollo psicomotor del niño y la evolución del lenguaje y de la conducta. También se recogió la adaptación en su centro escolar y el ritmo de aprendizaje, además de anotar las relaciones con los iguales y las habilidades sociales. La segunda parte se centró en la exploración del niño en la consulta, dotada de juguetes y cuentos para animar al niño a jugar y moverse libremente en ella. En este momento se recogió los recursos del niño para habituarse y explorar el entorno, así como la respuesta ante la presencia del evaluador. Y la tercera parte consistió en la exploración neuropsicológica y psicológica a través de los test psicométricos.

En este estudio investigamos la relación de la edad gestacional, del peso al nacer y de la lesión cerebral con el desarrollo neurocognitivo del niño.

RESULTADOS: Las medias de los CD/CI en los tres puntos de corte se situaron dentro de lo considerado normal según la media y desviación típica del test psicométrico (Escala Bayley para los 2 años de edad, $X=100$, $DT=116$; WIPPSI/Wisc-R para los 4 y 7 años de edad, $X=100$, $DT=15$).

El análisis comparativo de la edad gestacional y el peso al nacer con los CD/CI mostró puntuaciones menores en los niños extremadamente prematuros (menor de 28 semanas y/o menor de 1.000g) en comparación con los grupos de los muy prematuros (nacidos con una edad gestacional entre 28-32 semanas y/o peso al nacer entre 1.000-

1.499g) y prematuros moderados (entre 33-36 semanas de gestación y/o peso al nacer entre 1.500-2.500g). Por otro lado, las puntuaciones de los CD/CI aumentaron con el paso del tiempo independientemente de la edad gestacional y el peso al nacer.

Los resultados del análisis del lenguaje, de la visopercepción y de las funciones ejecutivas en los niños pretérmino reflejaron puntuaciones por debajo de la media poblacional de normalidad para los test psicométricos utilizados y el mantenimiento de éstas en los 5 años de observación.

Respecto al lenguaje, el número de niños que se valoró en cada una de las revisiones fue: 110 niños a los 2 años (79,7%), 95 niños a los 4 años (68,8%) y 105 niños a los 7 años (76%). No hubo diferencias significativas entre los resultados de los test en los 3 puntos de corte ($p < 0,1$). En todas las revisiones hubo un mayor porcentaje de niños con alteración del lenguaje que sin ella y a los 7 años este número aumentó.

En relación con las funciones visoperceptivas el número de niños que se valoró en cada una de las revisiones fue 138 niños a los 2 años (100%), 132 niños a los 4 años (95,7%) y 135 niños a los 7 años (97,8%). Hubo una diferencias significativa ($p < 0,001$) entre los tres momentos de valoración, lo que indicó un aumento del número de niños con alteración en las funciones visoperceptivas a los 2 y 7 años, siendo en esta última valoración en la que mayor número de niños mostraron una alteración de esta área.

En cuanto a la funciones ejecutivas, el número de niños valorado en cada una de las revisiones fue: 118 niños a los 2 años (85,5%), 101 niños a los 4 años (73,2%) y 110 niños a los 7 años (79,7%). En los 3 puntos de corte hubo un mayor porcentaje de niños que presentaron una alteración en el control de la impulsividad e interferencia.

Respecto a las funciones ejecutivas (impulsividad e interferencia) solamente a los 7 años hubo un predominio de esta patología.

Finalmente se encontró que a los 4 años hubo un predominio del trastorno de déficit atencional y a los 7 años de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y disfunción ejecutiva (impulsividad e interferencia).

En relación con las variables perinatales hubo una relación inversamente proporcional con la edad gestacional y el peso al nacer en las variables del lenguaje y visopercepción. Sin embargo el análisis del desarrollo ejecutivo no mostró diferencias significativas entre la edad gestacional y el peso al nacer.

En el análisis de la lesión cerebral se obtuvo de la información de la ecografía transfontanelar cerebral al alta del ingreso en neonatología en 137 pacientes (99,3%). Se registraron 41 niños (29,9%) con lesión cerebral, y en 30 de ellos (73,2%) coexistió más de una lesión. La lesión cerebral más frecuente fue la lesión parenquimatosa, objetivada en 22 pacientes (53,6%)

Los niños con lesión cerebral tuvieron un rendimiento menor en las pruebas cognitivas en comparación con los niños pretérmino sin lesión cerebral. En el análisis estadístico señaló que a los 2 años había una diferencia estadísticamente significativa, ($p < 0,03$), entre los CD de los niños con o sin lesión. La media de los CD de los niños con lesión cerebral era significativamente inferior al grupo sin lesión (85,66 versus 92,66). A los 4 y 7 años no hubo diferencia significativa, aunque a los 4 años sí que hubo una tendencia a disminuir significativamente ($p < 0,08$) los CD en los niños con lesión respecto a los sin ella. A los 7 años no hubo esta tendencia ($p < 0,47$).

CONCLUSIONES: En el estudio de nuestra muestra encontramos que los niños pretérmino no presentaban afectación intelectual, sin embargo las funciones neurocognitivas estaban alteradas en los tres puntos de corte.

El porcentaje de trastornos neurocognitivos, del lenguaje y de la visopercepción, era mayor en los niños con menor edad gestacional y/o peso al nacer, no así los trastornos conductuales y la disfunción ejecutiva, que se presentaron en una proporción independiente de la edad gestacional y/o peso al nacer.

En nuestro grupo la presencia de lesiones cerebrales se relacionaba con la edad gestacional y peso al nacer, y estas lesiones aparecían con mayor frecuencia en el grupo de los niños muy prematuros (28-32 semanas y/o 1.000-1.499 g). En los de menor edad gestacional y/ o peso al nacer (<28 semanas y/o 1.000 g) había un alto porcentaje de coexistencia de más de una lesión. Con la conclusión de que la lesión cerebral tenía una influencia negativa en el rendimiento cognitivo global del niño pretérmino.

En nuestra muestra observamos una afectación de la capacidad atencional, que a los 4 años de edad era de tipo inatento. A los 7 años hubo un predominio del trastorno de hiperactividad de tipo impulsivo con limitada capacidad de inhibición.

La conclusión global de este estudio fue que en nuestra población detectamos que el nacimiento prematuro no se asocia a secuelas cognitivas globales, como retrasos intelectuales; pero que sin embargo sí que se asocia a secuelas focales y que éstas se

mantienen a lo largo del tiempo. Además observamos que las lesiones cerebrales derivadas de la prematuridad pueden empeorar el rendimiento cognitivo global del niño.

Este trabajo ha querido ser una ayuda en este camino de incertidumbres sobre las secuelas neurocognitivas del niño prematuro. Se trata de un estudio cuya importancia y novedad radica en que por primera vez se describe en España la evolución del desarrollo neurocognitivo de una cohorte de niños pretérmino partiendo de la situación basal en la que se encontraban los 2 años de edad.

El interés e impacto de este estudio radica en la necesidad de ampliar las investigaciones sobre las secuelas neurocognitivas de la prematuridad, así como de fomentar la continuidad de los programas de seguimiento que garantizan el cuidado multidisciplinar de estos niños a lo largo de su desarrollo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The clinical advancement and research made in recent years did not prevent premature birth rates, which continue to increase in developed countries. The importance to understand better this type of birth inhabits so much in the survival of newborns, which is a great concern for morbidity. Sensory and neurologic consequences are common and known by the health professionals, however the neurocognitive disorders are suffered by these children and they seem to be inversely proportional to the gestational age and birth weight that have acquired considerable importance.

The 'neurodevelopmental' disorders are considered to be disorders linked to brain maturation. Therefore, they begin in the childhood and are revealed differently in different stages of growth. The disorders, which evolve according to the formation of the central nervous system and which regulates the motor (driving force), sensitive, cognitive and emotional functions that allow adaptation to the environment.

Children born with premature form are vulnerable to suffer 'neurodevelopmental' disorders by having an immature brain and a specific type of vascularization making it especially sensitive to suffer brain injuries and also brain maturation in an ectopic environment which could be subject to substantial changes leading to non-structural brain abnormalities that could help to explain the cognitive, behavioral and emotional problems that can occur in the infants born at a gestational age less than 37 weeks and / or less than 2500 grams

In order to improve knowledge about the clinical and prognostic characteristics of this population, there have been emerged monitoring programs with the objective of multidisciplinary therapeutic approach towards these children, and that the Monitoring Program of the University Hospital '12 de Octubre' has been a pioneer, encouraging the foundation of this study.

El servicio de neonatología del Hospital Doce de Octubre se creó en el año 1980 y en la actualidad, atiende a más de 5.000 RNP. Un 30 % de los ingresos en la UCIN lo constituyen los RN con peso de nacimiento menor de 1.500g. El mismo servicio desde sus comienzos se marcó como objetivo, no sólo el tratamiento agudo de los niños enfermos sino también, el apoyo a los padres y la participación de los mismos en el cuidado de los niños enfermos. De su interés por el cuidado del niño y la familia surgió la necesidad de crear un programa de seguimiento que se basó principalmente en dos motivos. El primero, por la evidencia de secuelas neurológicas y sensoriales de esta población; y el segundo por la

ausencia de información sobre su evolución a largo plazo en nuestro país. Por estas razones se elaboró un programa estructurado y multidisciplinar para el seguimiento de grandes prematuros con el objetivo de mejorar su evolución y de poner en marcha proyectos de investigación clínica que contribuyesen a incrementar el conocimiento sobre esta población.

Nevertheless, despite of this approach, the type and evolution of neurocognitive consequences is still a subject less studied within the Spanish pediatric population.

OBJECTIVE: The purpose of this work was to study the intellectual and neurocognitive development in three phases of the study (2, 4 and 7 years of age) of children born with a gestational age of 32 weeks and / or birth weight less than 1500g.

To know the evolution of the neurocognitive disorders detected at 2 years of corrected age.

And analyzing the most frequent brain injuries in our population, their relationship with the gestational age and birth weight, and to determine the influence of the injury in the preterm infant cognitive performance.

MATERIAL AND METHODS: This investigation consists of a hospitable retrospective study that analyzed the clinical features, neuropsychological and neuroradiological of 138 children born with a gestational age less than 32 weeks and / or weight less than 1500g, belonging to the Monitoring Program of the Neonatal Unit of University Hospital '12 de Octubre'.

All children who attended the Monitoring Program of the University Hospital '12 de Octubre' were recorded in a database of the Neonatology Service. Here, all the obstetric, medical and psychological data of patients were collected, following the rules of the Data Protection Act. Before joining the Monitoring Program, the families signed an informed consent where they explained the utility of the program and were informed about the possibility of using medical and psychological data for research purposes.

The inclusion criteria were being born at the University Hospital '12 de Octubre' , with a lower birth weight of 1.500g and / or born with a gestational age of 32 weeks and have been assisted with at least two of neuropsychological reviews. Exclusion criteria were not having a brain injury, not attributable to premature birth (congenital infection, cerebral

malformation or other genetic caused disease) and that prematurity is not a disease because of prenatal diagnosis.

The variables were perinatal (gestational age and birth weight), neuroradiological (resulting of the cerebral transfontanelar sonography at the time of discharge) and neuropsychological (cognitive / intellectual ability, language development, visuospatial functions, behavior, attentional development and the management functions).

All subjects were evaluated in three different time spaces (2, 4 and 7 years old) with a referenced neuropsychological battery and normalized within Spanish population.

This assessment was conducted under neuropsychology check, which was divided into three stages: first one consisted of a detailed history of the evolution of the child from the neonatal unit to date. Within this, the psychomotor development of the child was collected, including the evolution of language and behavior. Also, the adaptation in their school and the pace of learning were also collected, in addition, the scoring of the peer relationships and social skills. The second part focused on the exploration of the child in the environment, equipped with toys and stories to encourage children to play and move freely through it. At this time for the child to get used to resources and explore the environment and responding to the presence of the evaluator was collected. And in the third part it consisted of neuropsychological and psychological exploration through psychometric tests.

In this study we investigated the relationship between gestational age, birth weight and brain injury with the neurocognitive child development.

RESULTS: : The average of the CD / CI in all three breakpoints were within normal as the mean and standard deviation of the psychometric test (Bayley Scale for 2 years, $X = 100$, $DT = 116$; WIPPSI / Wisc-R for 4 and 7 years old, $X = 100$, $DT = 15$).

The comparative analysis of gestational age and birth weight with CD / CI demonstrated lower scores in the extremely premature born infants (less than 28 weeks and / or less than 1,000g) in comparison with groups of premature births (born at a gestational age between 28-32 weeks and / or birth weight between 1.000-1.499g) and moderate premature births (between 33-36 weeks of gestation and / or birth weight among 1.500-2.500g). Meanwhile, scores of CD / CI increased over time regardless of gestational age and birth weight.

The results of the analysis of language, of visuospatial and superior functions in premature infants reflected scores below the half population of normality used for psychometric tests and the maintenance of those in the 5 years of observation. There was also an inverse relationship to gestational age and birth weight over language and visuospatial variables. However the analysis of superior development showed no significant difference between gestational age and birth weight.

Regarding language, the numbers of children, valued in each of the reviews were: 110 children with 2 years (79.7%), 95 children with 4 years (68.8%) and 105 children with 7 years (76%). There were no significant differences in test results in the 3 cut-points ($p < 0.1$). In all the reviews, there were a higher percentage of children with language impairment without them and at 7 years this number increased.

Regarding the visuospatial functions the number of children assessed in each of the reviews were 138 children with 2 years (100%), 132 children with 4 years (95.7%) and 135 children with 7 years (97.8%). There was a significant difference ($p < 0.001$) among the three phases, indicating an increase in the number of children with alteration in the visuospatial functions at 2 and 7 years, the latter being the highest number of children, demonstrating an alteration of this area.

Regarding the manageable functions, the number of children assessed in each of the reviews were 118 children with 2 years (85.5%), 101 children with 4 years (73.2%) and 110 children with 7 years (79.7%). In the 3 breakpoints there were a higher percentage of children who had an impaired impulse control and interference.

With respect to the manageable functions (impulsivity and interference), only with 7 years there was a predominance of this pathology.

Finally, it shows that with 4 years, there was predominance of TDA and with 7 years the TDAH-FFEE (impulsivity and interference).

In relation to the perinatal variables, it was inversely proportional to the gestational age and birth weight of language and visuospatial variables. However the analysis of manageable development showed no significant difference between gestational age and birth weight.

With the analysis of cerebral injury, the information was obtained about the cerebral transfontanelar sonography at discharge of 137 patients (99.3%). Recorded 41 children (29.9%) with brain injury, and in 30 of them (73.2%) coexisted more than one injury

occurred. The most common cerebral injury was parenchymal injury, objectified in 22 patients (53.6%).

Children with cerebral injury had a lower performance in cognitive tests compared to the premature infants without cerebral injury. The statistical analysis indicated that with 2 years, there was a statistically significant difference, $p < 0.03$, between the CD of children with or without injury. The average CD of children with brain injury was significantly lower than the group without injury (85.66 versus 92.66). With 4 and 7 years, there was no significant difference, although yes with 4 years there was a tendency to decrease significantly ($p < 0.08$) the CD in children with regards to injury without it. With 7 years there was not this tendency ($p < 0.47$).

CONCLUSIONS: With the study of our population, we have found that the preterm children studies did not show intellectual affectation, however neurocognitive functions were affected in all three breakpoints.

The neurocognitive, language and visopercepción disorders were higher in children with lower gestational age and / or birth weight, not in behavioral disorders and manageable dysfunction that displayed in proportion independent of the gestational age and / or weight at birth.

In our group, the presence of brain injuries had relation with the gestational age and birth weight, and these injuries appeared more frequently in the group with higher premature infants (28-32 weeks and / or 1000-1499 g). However, in the lower gestational age and / or birth weight (<28 weeks and / or 1,000 g) had a high percentage of coexistence of more than one injury. As a conclusion, the brain injury had a negative influence on the overall cognitive performance of a preterm child.

In our specimen, we observed an affectation of the attentional capacity with 4 years of age was of inattentive type and with the age of 7 was a predominance of hyperactivity disorder of impulsive type with limited capacity of inhibition.

Through the study of our population, we found that premature birth is not associated with global cognitive consequence, and intellectual delays; but however, it's associated with focal consequence and they are maintained over time. We also found that brain injuries resulting from prematurity risk over the prematurity brain injuries can worsen the child's overall cognitive performance.

ABSTRACT

This work, wanted to be of help in this journey of uncertainties about the neurocognitive consequences of premature children. This is a study whose importance and novelty is that for the first time described in Spain, with population-base, the evolution of neurocognitive development of a cohort of preterm infants starting from the baseline in which they were found with 2 years of age.

The interest and impact of this study lies in the need to expand research on neurocognitive consequences of prematurity, and to encourage the continuity of monitoring programs to ensure the multidisciplinary care of these children throughout their development.

ABREVIATURAS

- CD/CI: COCIENTE DE DESARROLLO/INTELIGENCIA
- EC: EDAD CORREGIDA
- FFEE: FUNCIONES EJECUTIVAS
- FIGO: FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA -OBSTETRICIA
- HIV: HEMORRAGÍA INTRAVENTRICULAR
- HMG: HEMORRAGIA DE LA MATRIZ GERMINAL
- IHP: INFARTO HEMORRÁGICO PERIVENTRICULAR
- LPV: LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR
- OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
- PCI: PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL
- PS: PROGRAMA DE SEGUIMIENTO
- RMN: RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
- RN: RECIÉN NACIDO
- RNBP : RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO
- RNEBP : RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO DE EXTREMADO BAJO PESO
- RNMBP :RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO DE MUY BAJO PESO
- RNPT: RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO
- RNT: RECIÉN NACIDO A TÉRMINO
- ROP: RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD
- SEN: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA
- SNC: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
- TDAH: TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD
- WISC-R: WESCHSLER INTELLIGENCE SCALE OF CHILDREN

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INDICENCIA DE PREMATURIDAD EN ESPAÑA
2. INDICENCIA DE PREMATUROS DE MENOS DE 1.500 GRAMOS, SEGÚN GRUPOS DE PESO AL NACER (SEN 1500)
3. RMN CRANEAL REALIZADA A LOS 4 AÑOS DE EDAD. CORTE AXIAL EN SECUENCIA T2 DONDE SE APRECIA PÉRDIDA DE SUSTANCIA BLANCA A NIVEL OCCIPITAL, COMPATIBLE CON LPV
4. RMN CRANEAL EN EL PERÍODO NEONATAL. CORTE AXIAL EN SECUENCIA T2 DONDE SE APRECIA UNA HIV GRADO III
5. COMORBILIDAD EN EL TDAH
6. DISTRIBUCIÓN GAUSSIANA: LOS TEST DE CI SE DISEÑAN PARA DAR APROXIMADAMENTE LA DISTRIBUCIÓN NORMAL (TAMBIÉN LLAMADA DISTRIBUCIÓN GAUSSIANA). LOS COLORES DELINEAN UNA DESVIACIÓN ESTÁNDAR.
- 7.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. MORTALIDAD NEONATAL EN EL GRUPO DE RECIÉN PRETÉRMINO
2. ÍNDICE DE DESARROLLO MENTAL A LOS 2 AÑOS SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL
3. CI A LOS 7 AÑOS DE EDAD SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL
4. CI A LOS 7 AÑOS DE EDAD SEGÚN EL PESO AL NACER
5. EVOLUCIÓN DE LOS CD/CI A LO LARGO DE LOS 5 AÑOS DE OBSERVACIÓN
6. EVOLUCIÓN DE LOS CD/CI EN EL GRUPO DE LOS PREMATUROS EXTREMOS (<28 SEMANAS)
7. EVOLUCIÓN DE LOS CD/CI EN EL GRUPO DE LOS MUY PREMATUROS (28-32 SEMANAS)
8. EVOLUCIÓN DE LOS CD/CI EN EL GRUPO DE LOS PREMATUROS MODERADOS (33-36 SEMAMAS)
9. EVOLUCIÓN DE LOS CD/CI EN EL GRUPO DE LOS PREMATUROS EXTREMOS(<1.000G.)
10. EVOLUCIÓN DE LOS CD/CI EN EL GRUPO DE LOS MUY PREMATUROS (1.000-1.499G.)
11. EVOLUCIÓN DE LOS CD/CI EN EL GRUPO DE LOS PREMATUROS MODERADOS (1.500-2.500G.)

ÍNDICE DE TABLAS

1. CLASIFICACIÓN DE LA PCI, SEGÚN EL REGISTRO EUROPEO SURVEILLANCE OF CEREBRAL PALSY IN EUROPE (SCPE)
2. TRASTORNOS NEUROPSICOLÓGICOS
3. LESIONES CEREBRALES MÁS FRECUENTES EN EL NIÑO PRETÉRMINO
4. ÍTEMS MADURATIVOS DEL LENGUAJE
5. ÍTEMS MADURATIVOS VISOPERCEPTIVOS
6. CORRELACIÓN ENTRE LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER
7. TIPO Y FRECUENCIA DE LESIÓN CEREBRAL EN LOS NIÑOS PRETÉRMINO
8. PORCENTAJE DE NIÑOS QUE ACUDIERON A LAS CONSULTAS DE NEUROPSICOLOGÍA EN EL PROGRAMA DE SSEGUIMIENTO AGRUPADOS POR EDAD GESTACIONAL.
9. PORCENTAJE DE NIÑOS QUE ACUDIERON A LAS CONSULTAS DE NEUROPSICOLOGÍA EN EL PROGRAMA DE SSEGUIMIENTO AGRUPADOS POR PESO AL NACER.
10. MEDIAS DE LOS CD/CI A LOS 2 AÑOS DE EDAD POR GRUPOS DE EG
11. MEDIAS DE LOS CD/CI A LOS 2 AÑOS DE EDAD POR GRUPOS DE PN
12. MEDIAS DE LOS CD/CI A LOS 4 AÑOS DE EDAD POR GRUPOS DE EG
13. MEDIAS DE LOS CD/CI A LOS 4 AÑOS DE EDAD POR GRUPOS DE PN
14. MEDIAS DE LOS CD/CI A LOS 7 AÑOS DE EDAD POR GRUPOS DE EG
15. MEDIAS DE LOS CD/CI A LOS 7 AÑOS DE EDAD POR GRUPOS DE PN
16. PORCENTAJES DE NIÑOS CON ALTERACIÓN DEL LENGUAJE EN LOS 2,4 Y 7 AÑOS

17. DESARROLLO LOS ÍTEMS MADURATIVOS DEL LENGUAJE A LOS 2,4 Y 7AÑOS
18. DESARROLLO DEL LENGUAJE SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL A LOS 2 AÑOS
19. DESARROLLO DEL ITEM DEL LENGUAJE SEGÚN EDAD GESTACIONAL A LOS 2 AÑOS
20. DESARROLLO DEL LENGUAJE SEGÚN EL PESO AL NACER A LOS 2 AÑOS
21. DESARROLLO DEL ÍTEM DEL LENGUAJE POR PESO AL NACER A LOS 2 AÑOS
22. DESARROLLO DEL LENGUAJE SEGÚN LA EG A LOS 4 AÑOS
23. DESARROLLO DEL ITEM DEL LENGUAJE SEGÚN LA EG A LOS 4 AÑOS
24. DESARROLLO DEL LENGUAJE SEGÚN EL PESO AL NACER A LOS 4 AÑOS
25. DESARROLLO DEL ÍTEM DEL LENGUAJE SEGÚN LA PESO AL NACER A LOS 4 AÑOS
26. DESARROLLO DEL LENGUAJE SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL A LOS 7 AÑOS
27. DESARROLLO DEL ÍTEM DEL LENGUAJE SEGÚN EDAD GESTACIONAL A LOS 7 AÑOS
28. DESARROLLO DEL LENGUAJE SEGÚN EL PESO AL NACER A LOS 7 AÑOS
29. DESARROLLO DEL ÍTEM DEL LENGUAJE POR PESO AL NACER A LOS 7 AÑOS
30. DESARROLLO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS A LOS 2,4 Y 7 AÑOS
31. DESARROLLO DEL ITEM VISOPERCEPTIVO A LOS 2,4 Y 7 AÑOS

32. DESARROLLO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS POR EDAD GESTACIONAL A LOS 2 AÑOS
33. DESARROLLO DEL ÍTEM VISOPERCEPTIVO POR EDAD GESTACIONAL A LOS 2 AÑOS
34. DESARROLLO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS POR PESO AL NACER A LOS 2 AÑOS
35. DESARROLLO DEL ÍTEM VISOPERCEPTIVO POR PESO AL NACER A LOS 2 AÑOS
36. DESARROLLO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS POR EDAD GESTACIONAL A LOS 4 AÑOS
37. DESARROLLO DEL ÍTEM VISOPERCEPTIVO POR EDAD GESTACIONAL A LOS 4 AÑOS
38. DESARROLLO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS POR PESO AL NACER A LOS 4 AÑOS
39. DESARROLLO DEL ÍTEM VISOPERCEPTIVO POR PESO AL NACER A LOS 4 AÑOS
40. DESARROLLO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS POR EDAD GESTACIONAL A LOS 7 AÑOS
41. DESARROLLO DEL ÍTEM VISOPERCEPTIVO POR EDAD GESTACIONAL A LOS 7 AÑOS
42. DESARROLLO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS POR PESO AL NACER A LOS 7 AÑOS
43. DESARROLLO DEL ÍTEM VISOPERCEPTIVO POR PESO AL NACER A LOS 7 AÑOS
44. DESARROLLO DE LA CONDUCTA A LOS 2,4 Y 7 AÑOS

45. PORCENTAJE DE NIÑOS CON PATOLOGÍA TDA Y TDAH-FFEE A LOS 4 Y 7 AÑOS
46. DESARROLLO DE LA CONDUCTA SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL A LOS 2 AÑOS
47. DESARROLLO DE LA CONDUCTA SEGÚN EL PESO AL NACER A LOS 2 AÑOS
48. DESARROLLO DE LA CONDUCTA SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL A LOS 4 AÑOS
49. DESARROLLO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN POR EDAD GESTACIONAL A LOS 4 AÑOS
50. DESARROLLO DEL TDAH-FFEE SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL A LOS 4 AÑOS
51. DESARROLLO DE LA CONDUCTA SEGÚN EL PESO AL NACER A LOS 4 AÑOS
52. DESARROLLO DEL TDA SEGÚN EL PESO AL NACER A LOS 4 AÑOS
53. DESARROLLO DEL TDAH-FFEE SEGÚN EL PESO AL NACER A LOS 4 AÑOS
54. DESARROLLO DE LA CONDUCTA SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL A LOS 7 AÑOS
55. DESARROLLO DEL TDA POR EDAD GESTACIONAL A LOS 7 AÑOS
56. DESARROLLO DEL TDAH-FFEE POR EDAD GESTACIONAL A LOS 7 AÑOS
57. DESARROLLO DE LA CONDUCTA POR PESO AL NACER A LOS 7 AÑOS
58. DESARROLLO DEL TDA POR PESO AL NACER A LOS 7 AÑOS
59. DESARROLLO DEL TDAH-FFEE POR PESO AL NACER A LOS 7 AÑOS
60. DESARROLLO CD/CI A LOS 2, 4 Y 7 AÑOS
61. DESARROLLO CD/CI POR EDAD GESTACIONAL A LOS 2, 4 Y 7 AÑOS
62. DESARROLLO DEL CD/CI POR PESO AL NACER A LOS 2,4 Y 7 AÑOS
63. FRECUENCIA DE ALTERACIÓN DE LENGUAJE EN LOS 5 AÑOS DE ESTUDIO

64. FRECUENCIA DE LA ALTERACIÓN VISOPERCEPTIVA EN LOS 5 AÑOS DE ESTUDIO
65. CAMBIOS EN EL DESARROLLO DE LA CONDUCTA EN LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE SEGUIMIENTO
66. LESIÓN CEREBRAL SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER
67. TIPOS DE LESIÓN SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER
68. DESARROLLO CD/CI EN RELACIÓN CON LA LESIÓN CEREBRAL A LOS 2 4 Y 7 AÑOS
69. RELACIÓN DEL CD/CI CON EL TIPO DE LESIÓN MÁS FRECUENTE A LOS 2, 4 Y 7 AÑOS
70. MEDIA DE LOS CD/CI EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE
71. CD/CI A LOS 2, 4 Y 7 AÑOS DE EDAD RESPECTO A LA MEDIA DE LOS TEST PSICOMÉTRICOS($X=100$)
72. ANÁLISIS EVOLUTIVO DE EL CD/CI SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL
73. ANÁLISIS EVOLUTIVO DE EL CD/CI SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL

I. INTRODUCCIÓN

1.1 PREMATURIDAD

1.1.1 IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD

La prematuridad es una condición frecuente en la población infantil de los países desarrollados. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, hemos pasado del 5,9% en el año 1996 al 6,8% en 2006 (figura 1). La red de hospitales españoles de la Sociedad Española de Neonatología (SEN 150), que recopila datos de los prematuros de menos de 1.500 gramos al nacer, recoge en 2002 el nacimiento de 2.325 prematuros, que aumentan en 2007 hasta 2.639 (figura 2) y justifican el 64-75% de la mortalidad perinatal (1-3). En EEUU la incidencia es del 12,5% y de éstos, el 1,5% son niños con muy bajo peso al nacimiento (menos de 1.500 gramos) y el 0,7% son de extremado bajo peso (menos de 1.000 gramos) (4).

Figura 1: Incidencia de prematuridad en España (datos INE)

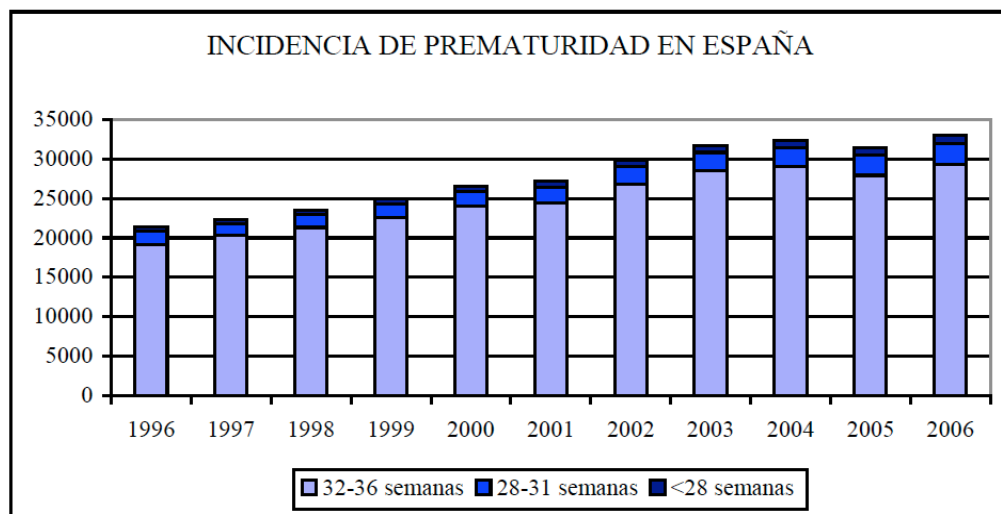
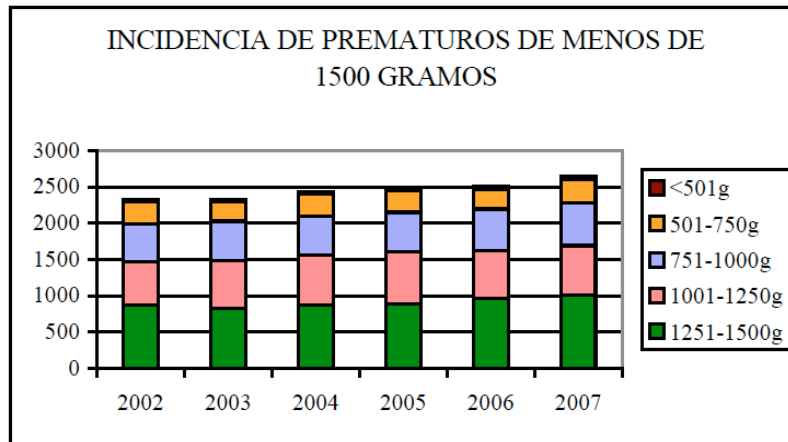


Figura 2: Incidencia de prematuros de menos de 1500 gramos, según grupos de peso al nacer (datos SEN 1500)



El nacer de forma prematura conlleva un gran soporte asistencial, no sólo en el periodo neonatal inmediato, sino también a lo largo de su vida, ya que la inmadurez condiciona en algunos casos secuelas que requieren atención sanitaria continuada, con implicación de múltiples profesionales. En EEUU se ha comprobado que los niños prematuros generan un gasto de 18 billones de dólares al año, lo que representa la mitad de gasto hospitalario (4). Por esta razón la prematuridad se coloca como uno de los principales problemas sanitarios de los países desarrollados aunque, por motivos no bien conocidos, tenga menos visibilidad que otros problemas de salud.

A pesar de los avances, tanto clínicos como de investigación, llevados a cabo en los últimos años la frecuencia de la prematuridad va aumentando en países desarrollados. En un principio se pensó que con la llegada de la ecografía prenatal y el adecuado control obstétrico se podrían disminuir el número de partos pretérmino, pero no ha sido así. En países como EEUU se ha pasado de un 9,5% de partos prematuros en el año 1981 a un 11,5% en el 2005(5). Este aumento también tiene lugar en países con cobertura sanitaria universal, como Noruega y Dinamarca, apreciando en este último un aumento del 22% de nacimientos prematuros desde 1995 a 2004 (6).

Por otro lado, los mejoras farmacológicos y técnicas alcanzadas en las últimas décadas han logrado un incremento sustancial de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino (RNPT). A partir de los años 90 en las unidades de neonatología se ha generalizado la administración de corticoides prenatales, la profilaxis antibiótica para el

estreptococo B y/o el tratamiento con surfactante, medidas que han modificado la historia natural de los prematuros. En este sentido hay que destacar las cifras de mortalidad con importantes estudios al respecto, por ejemplo en un estudio llevado a cabo en los Países Bajos por Stoelhorst GM y colaboradores observaron en los años 80 un descenso de la mortalidad del 30% al 11% siendo más notorio en el caso de los prematuros extremos que pasaron de un 76 a un 33% (7). En Dinamarca, con una cobertura sanitaria universal y unos estándares de cuidados prenatales óptimos, también se ha puesto de manifiesto este incremento y la proporción de nacimientos prematuros ha aumentado un 22% desde 1995 a 2004. En Reino Unido y América del norte también se han realizado estudios que han obtenido resultados similares constataron la supervivencia del 90% en el año 1990 de los niños con pesos al nacer entre 1.000g-1.500 g y edades gestacionales comprendidas entre los 28-32 semanas, e incluso una supervivencia del 80% de los bebés extremadamente prematuros (menores de 28 semanas de gestación) y de muy bajo peso (menor de 1.000g) en esas fechas (9-11) .Además, en el estudio llevado a cabo por Lorenz demostró que la supervivencia de niños nacidos con una edad gestacional de 24 semanas de gestación estaba entre un 33-57% y de niños nacidos con 25 semanas de gestación en un 60-75% (9).

A pesar de que estos datos reflejan una disminución de la mortalidad en los niños pretérmino (gráfico 1) la pregunta que subyace a esta información sería la siguiente: sobreviven más niños prematuros pero, ¿cómo están estos niños?, ¿qué tipo de secuelas desarrollan?, esta supervivencia, ¿va asociada a secuelas a largo plazo?.

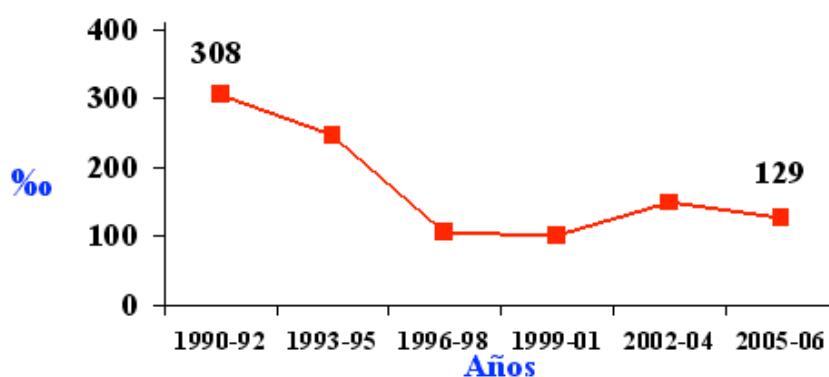


Gráfico 1: Mortalidad neonatal en el grupo de recién nacidos con peso inferior a 1.500 g en España (Pallás Alonso, CR. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud para Niños prematuros con una edad gestacional menor de 32 semanas o un peso inferior a 1.500 gramos. <http://www.aepap.org/previnfad/menor32-1500.htm>)

INTRODUCCIÓN

Varios estudios señalan como la prematuridad es frecuentemente causa de discapacidad y de trastornos del neurodesarrollo que desembocan en alteraciones en su vida diaria y en el rendimiento escolar. Se ha visto que estos niños tienen más riesgos de parálisis cerebral, ceguera, retraso mental y sordera cuando se comparan con los nacidos a término (8,9).

El riesgo de discapacidad es mayor cuanto menor es la edad gestacional, y un motivo de discusión en la actualidad es establecer el límite de viabilidad por debajo del cual no sería ético, ni por la alta mortalidad ni por la alta probabilidad de discapacidad grave, favorecer la supervivencia de estos niños. Los niños nacidos en el umbral de la viabilidad (23-25 semanas de gestación o peso menor de 500 gramos) tienen un riesgo elevado de mala evolución (12,13).

Existe controversia sobre si la mayor supervivencia de los extremadamente prematuros conlleva mayores secuelas neurológicas, ya algunos estudios evidencian que la evolución de la discapacidad en el tiempo ha disminuido en los niños con peso entre 1.000 y 1.500g, manteniendo el grado de discapacidad en menores de 1.000g. (14). Sin embargo, hay otros trabajos, como los de Vohr BR (15) y Hack M (16-17), que resaltan el alto riesgo de padecer secuelas neurológicas en los niños extremadamente prematuros y de muy bajo peso al nacer. Estas secuelas engloban problemas motores, como la parálisis cerebral, sensoriales, como ceguera y sordera, y consecuencias neuropsicológicas, como cocientes de desarrollo/inteligencia (CD/CI) por debajo de la media (Bayley MDI, CD/CI < 50-55), desórdenes en la comunicación, percepción, atención y problemas de aprendizaje. Otro de los trabajos liderados por el equipo francés fue un estudio longitudinal prospectivo en el que valoraron a 350 niños menores de 32 semanas de edad gestacional al nacer. En él realizaron un cribado neurocognitivo entre los 4 y 8 años de edad volviendo a contactar con ellos a la edad de 6 y 10 años de edad considerando un reflejo de su desarrollo neurocognitivo el éxito o fracaso en sus resultados académicos y del informe de las evaluaciones psicopedagógicas llevadas a cabo en sus centros escolares. Describieron 3 tipos de secuelas: normales, leves y moderadas. Pudieron constatar que en un 16% registraron secuelas leves y un 36% secuelas moderadas. Al finalizar el estudio concluyeron que los niños nacidos con una edad gestacional menor de 32 semanas tenían un alto riesgo de sufrir secuelas neurocognitivas a lo largo de su vida (18). En otro estudio de una cohorte de niños de bajo peso al nacer extremo observaron como en su grupo de estudio a los 6-10 años de edad un 17% presentaba una discapacidad grave, un 42% una discapacidad moderada y tan sólo un

14% mostraba un desarrollo normal (19). En otro trabajo Wood NS y colaboradores describían cómo una cohorte de niños de muy bajo peso tenían determinadas discapacidades en periodos de su desarrollo que impactaban en diferentes áreas como la sanitaria, educativa y familiar. Estos déficits alteraban de forma alarmante la calidad de vida de los niños y de sus familias (20).

La discapacidad derivada de la prematuridad es evolutiva y puede manifestarse a diferentes edades en función de las demandas ambientales. El conocimiento que tenemos sobre la evolución de los niños muy prematuros se basa en estudios que se han realizado en tres etapas de la vida:

1. A los 2 años de edad corregida, cuando las secuelas motoras y sensoriales graves ya están bien definidas y experimentan pocos campos con posterioridad.

2. En la edad preescolar y escolar, considerada una de las etapas claves donde se manifiestan las alteraciones del neurodesarrollo al necesitar más recursos y demandas cognitivas para el inicio de los procesos lectoescritores y/o los conceptos matemáticos. Siendo esta etapa un momento en el que es muy importante la detección de problemas en el aprendizaje ya que con una adecuada intervención éstos pueden ser evitados o mejorados.

- 3 Y por último, la adolescencia o la edad adulta precoz, donde aparecen estas alteraciones anteriormente ocultas o enmascaradas por otros aspectos. De hecho varios estudios como el Sullivan MC y colaboradores estudiaron a un total de 145 prematuros en edad adolescente (alrededor de los 12,5 años) en los que observaron cocientes intelectuales más bajos que la media poblacional, alteraciones en memoria de trabajo y en la velocidad de procesamiento, incluso una excitación corticomotora detectada a través de estimulación magnética transcraneal (21- 23).

1.1. 2. CONCEPTO

Con anterioridad a los años 60 para clasificar a los niños prematuros sólo se atendía como criterio básicamente a su peso. En este sentido, todo niño que nacía con un peso inferior a 2.500 g era asignado inmediatamente a la categoría de prematuro. Por el contrario, todo aquel que pesaba más de 2.500 g se llamaba a término.

INTRODUCCIÓN

La inadecuación de estas definiciones se detectó con mucha rapidez, al no considerar en absoluto la duración de la gestación para determinar la madurez del recién nacido.

A partir de 1961, la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideró que la expresión de bajo peso solo era válida para designar a los niños que nacían con menos de 2.500 g. Esta definición dejaba al margen la edad de gestación. Más recientemente, la OMS y la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) ha desarrollado nuevos criterios que han dado origen a la última clasificación, en donde se tiene en cuenta tanto la edad gestacional como los parámetros antropométricos. Con el fin de obviar este subjetivismo se denominó parto pretérmino al que tiene lugar entre la 22 y 37 semanas de gestación, es decir entre 154 y 258 días, clasificando a los neonatos según la duración del embarazo en tres grupos:

- a) Recién Nacido pretérmino (RNP) los que nacieron con 37 semanas o menos;
- b) RN a término (RNT), los nacidos entre 38 y 41 semanas;y
- c) RN postérmino cuando el nacimiento se producía a las 42 semanas o más.

En el límite inferior se ha ido modificando a lo largo de los tiempos en relación con la mayor supervivencia de niños cada vez más inmaduros. En la actualidad existe un consenso internacional según el cual el límite de la viabilidad se ha fijado en 23-24 semanas de gestación (8).

En un intento de unificar los niños prematuros con similitud clínica y evolutiva se ha establecido la siguiente clasificación:

- a) Recién nacido pretérmino de extremado bajo peso (RNEBP) o extremadamente prematuros: Recién nacidos con peso al nacer menor o igual a 1.000 gramos o con edad de gestación inferior a 28 semanas.
- b) Recién nacido pretérmino de muy bajo peso (RNMBP) o muy prematuros: recién nacidos con peso al nacer menor o igual a 1.500 gramos o con edad gestación inferior o igual a 32 semanas.
- c) Recién nacido de bajo peso (RNBP) o prematuros moderados: Recién nacidos con peso al nacer mayor a 1.500 y menor a 2.500 gramos o con edad de gestación de mayor de 32 e inferior a 36 semanas.

d) Prematuro con bajo peso para la edad gestacional: Son niños prematuros cuyo peso es inferior en 2 desviaciones estándar al peso adecuado a su edad gestación. Este hecho es posible a cualquier edad de gestación.

e) Edad corregida: es la que tendría el niño se hubiera nacido el día que cumplía la 40ª semana de gestación. En la actualidad se recomienda usar la edad corregida para hacer la valoración del peso, talla, perímetro cefálico y adquisiciones motoras hasta cumplidos los 2 años de edad corregida, pero en los muy prematuros esta corrección se aconseja prolongar hasta los 3 años.

1.1.3 CONDICIONANTES DE LA PREMATURIDAD

Aunque hay múltiples causas implicadas en la prematuridad las técnicas de reproducción asistida, la edad maternal y los factores socioeconómicos tienen un papel muy importante.

Las técnicas de reproducción asistida han sido uno de los acontecimientos que han aportado un gran número de estos partos. Estas técnicas provocan embarazos múltiples considerados de mayor predisposición a finalizar el parto de forma prematura e incluso cuando se implanta un solo embrión (24). Otro de los factores, la edad materna que en los últimos años se ha visto aumentada junto a factores de estrés en la mujer gestante y ciertas condiciones laborales se han asociado a una mayor frecuencia de prematuridad (25,26). Así mismo el nacimiento prematuro se ha asociado con numerosos factores socioeconómicos, incluidos el nivel educativo materno, el empleo y los ingresos. Diversas publicaciones han revelado el incremento de la frecuencia de prematuridad en relación inversamente proporcional al nivel socioeconómico. Thompson y colaboradores muestran cómo la tasa de prematuridad es mayor en las mujeres que presentan un nivel educativo bajo (OR=1,55 [1,48-1,62]) (27). En un estudio realizado con 431 niños menores de 32 semanas se apreció que la frecuencia de prematuridad era dos veces mayor en aquellas madres con bajo nivel educativo (28). En el área de salud Trent en el Reino Unido se valoró la presencia de nacimientos con un EG inferior a 32 semanas, apreciando una frecuencia de 1,64% en las clases más desfavorecidas frente al 0,85% en las clases sociales más favorecidas (29, 30). Por lo tanto un bajo nivel educativo materno está muy relacionado con un parto prematuro.

1.1.4. LESIONES CEREBRALES

El cerebro del prematuro es especialmente susceptible a sufrir lesiones cerebrales, debido a su inmadurez y al tipo de vascularización cerebral a esa edad. Las lesiones pueden ser de tipo hemorrágico o isquémico, y ambas están implicadas en la probable aparición de secuelas neurológicas. La ecografía transfontanelar es una prueba rápida, no invasiva y de gran utilidad en el diagnóstico de estas lesiones “a pie de incubadora”, pero la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal se está imponiendo como la técnica de neuroimagen de referencia para el estudio de esta patología.

La hemorragia Intraventricular (HIV) se considera la lesión más frecuente y que más secuelas neurológicas deja. La posible causa de la HIV en el niño prematuro tiene como base la inmadurez de la matriz germinal, tejido muy vascularizado con poco soporte estructural. La presencia de HIV en las últimas décadas ha disminuido entre un 49% al 20% debido, principalmente, a la consecuencia de diversos avances tales como administración de esteroides prenatales o el empleo de surfactante (31,32). Sin embargo, en el grupo de recién nacido pretérmino de muy bajo peso, la proporción de HIV se ha mantenido estable entorno al 25-30% (31,32).

Según la clasificación de Papile (33), basada en ecografía transfontanelar, se reconocen 4 grados en relación con la extensión de la hemorragia:

- HIV grado I: Hemorragia subependimaria aislada
- HIV grado II: hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular
- HIV grado III: hemorragia intraventricular con dilatación ventricular
- HIV grado IV: hemorragia intraventricular con extensión parenquimatosa

Esta es la clasificación más referenciada hasta la fecha (33), sin embargo han surgido controversias alrededor de esta clasificación fundamentalmente por el grado IV que se le considera una lesión de sustancia blanca cuyo sustrato es un Infarto Hemorrágico Periventricular (IHP), más que una simple extensión de la hemorragia intraventricular (34).

INTRODUCCIÓN

La extensión de la HIV se relaciona con la gravedad neurológica, con mayor incidencia de secuelas en los grados III y IV.

Otra de las lesiones cerebrales que, en general, se acompañan de déficits motores, déficits intelectuales y neurocognitivos son la leucomalacia periventricular (LPV) y el IHP, éste último considerado como una complicación de la hemorragia de la matriz germinal/intraventricular (HMG/HIV). La LPV se define como un infarto bilateral isquémico en la sustancia blanca adyacente a los ventrículos laterales con participación de los trígonos y cuerpo occipital con afectación de las radiaciones ópticas, el asta frontal y el cuerpo ventricular. Dicha lesión identificada mediante la ecografía cerebral, se da en aproximadamente en el 5% de los recién nacidos con un peso al nacer menor de 1.250g (35,36,) y en un 4% de los recién nacidos con un peso menor de 2000g (37). La tasa de mortalidad neonatal y la gravedad de los déficits neurológicos con una LPV se correlacionan con la extensión de propia lesión (37;38). La LPV y la HIV pueden coincidir en un mismo niño pretérmino (39). La asociación de HIV y LPV es comprensible, dado que aquellas situaciones que conllevan isquemia perinatal lesionarían tanto la matriz germinal, origen de la HIV como la sustancia blanca periventricular.

Unas de las consecuencias de una HIV III y IV son la Ventriculomegalia, un aumento pasivo del espacio ventricular y la Hidrocefalia, un aumento activo que es debido a la aracnoiditis que provoca la sangre, siendo progresiva en un porcentaje elevado y obligando, en general, al drenaje quirúrgico (39-41).

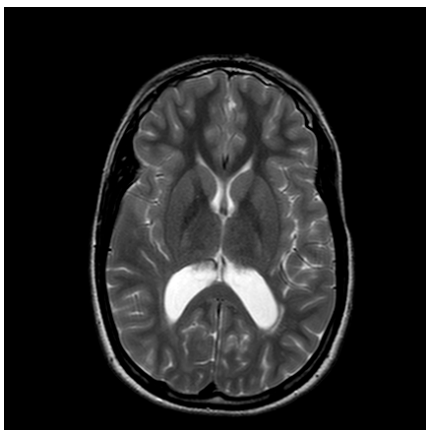


Figura 3. RMN craneal realizada a los 4 años de edad. Corte axial en secuencia T2 donde se aprecia pérdida de sustancia blanca a nivel occipital, compatible con LPV

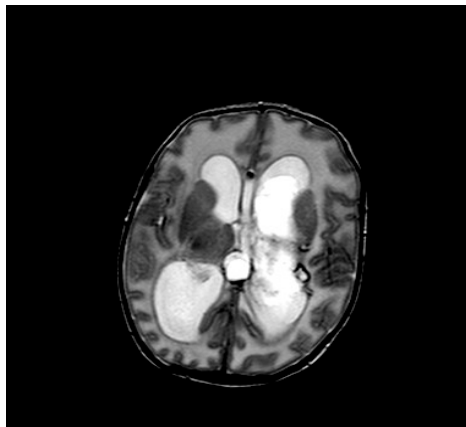


Figura 4:RMN craneal en el período neonatal. Corte axial en secuencia T2 donde se aprecia una HIV grado III.

1.1.5 DESARROLLO PSICOMOTOR

El desarrollo psicomotor del niño sano se considera si es adecuado o no según las edades de la adquisición de los ítems motores. Estos ítems se obtienen de forma secuencial, con pocas modificaciones en las edades de adquisición de los mismos. Una variación en ellos permite alertar al pediatra de la posible existencia de un retraso que precise valoración y seguimiento. Para ello ha sido necesario estudiar el desarrollo psicomotor del niño sano con la finalidad de poder detectar niños en situación de riesgo. Sin embargo surge la pregunta de si es correcto comparar el desarrollo motor de un niño recién nacido a término con el de un niño nacido prematuramente. En respuesta a esta última cuestión, Simons y colaboradores estudiaron la aparición de determinados ítems motores finos y gruesos en un grupo de niños pretérmino menores de 1.500g y sin lesión neurológica. Observaron cómo más del 75% de los niños era capaz a los 8 meses de edad cronológica de juntar las manos o conseguir un adecuado sostén cefálico, y a los 12 meses eran capaces de pasarse un objeto de una mano a otra, dar vueltas de supino a prono y viceversa(42). En otro estudio de Mandich M y colaboradores, obtuvieron resultados similares a los referidos por Simons (43). Ambos autores concluyeron que para determinar si un RNPT presentaba un retraso en el desarrollo, lo correcto es realizar la comparación de la adquisición de los diversos hitos en relación con una población de referencias de RNPT y no con RNT, dado que el orden y el momento de aparición de los hitos es distinto en ambos grupos.

1.1.5. EDAD CORREGIDA

Al considerar el desarrollo psicomotor de un niño pretérmino teniendo en cuenta su edad cronológica es posible que, de forma indebida, estemos esperando el logro de unos ítems motores cuando el niño aún no está preparado para alcanzarlos, simplemente por la inmadurez propia del prematuro.

Hay diversos expertos que han abogado por el uso de la edad corregida (EC) en el niño pretérmino, Allen MC ha sido una de ellos. En uno de sus estudios, publicado hace dos décadas, estableció la comparativa de diversos ítems motores entre un grupo de RN a

término sanos y un grupo de RNPT menores de 32 semanas de gestación y sin lesiones neurológicas, de acuerdo a sus edades cronológicas y EC. En él se observó, en términos generales, que la adquisición de los ítems estaba claramente retrasada, con una diferencia de 2-3 meses, cuando se consideraba la edad cronológica y no la EC (44) . Sin embargo, cuando se utilizaba la EC no existían diferencias en los ítems valorados. Otro de los estudios, llevado a cabo por Palisano y colaboradores realizado con 46 RNT y RNPT, evidenció que las edades de adquisición de diversos ítems motores se encontraban retrasadas de forma significativa si se empleaba la edad cronológica, pero que estas diferencias desaparecían cuando nuevamente se hacía uso de la edad corregida (45). En contra de esto, Miller y colaboradores defendieron la necesidad de no utilizar la EC argumentando en base a un estudio suyo que los test de desarrollo estaban hechos para detectar aquellos pacientes con riesgo de algún tipo de retraso o secuela, y que el empleo de EC lo que hacía era disminuir el porcentaje de pacientes con riesgo real de tener algún tipo de alteración en el desarrollo (46).

A pesar de ello, la mayoría de profesionales especializados en niños pretérmino aboga por el empleo de la EC optando por su uso hasta los 2 años de edad, ya que posteriormente a esa fecha las diferencias en los test de desarrollo son casi inexistentes (47).

1.2 SECUELAS DE LA PREMATURIDAD

1.2.1 SENSORIALES

Uno de los factores que condicionan un retraso en el desarrollo de los RNPT es la afectación sensorial grave, principalmente la que se refiere a la afectación visual. De hecho la presencia de sordera o de hipoacusia severa conlleva un mayor retraso en el desarrollo de los niños (48, 49). Las discapacidades sensoriales son frecuentes en los RNPT. Un 37% y un 23% de los déficits visuales y auditivos graves se justifican únicamente por el hecho de nacer antes de tiempo (50), siendo más frecuente en el grupo de RN más inmaduros y con patología neonatal más grave.

En el estudio EPIPAGE la incidencia de hipoacusia grave es del 0,4% a los 5 años en niños de 24 a 32 semanas de gestación, frente al 0% en el grupo control de niños a término, siendo la hipoacusia más frecuente a menor edad gestacional (51).

Respecto a las alteraciones visuales de los niños prematuros, hay una creciente evidencia de que se asocian a déficits motores, déficits cognitivos (peores puntuaciones en los test intelectuales y visoperceptivos) y a menor perímetro cefálico. El hecho de que estas alteraciones no se relacionen con los hallazgos en las ECOs cerebrales neonatales hace que se especule con la posibilidad de que la causa sea una lesión difusa de la corteza cerebral y no una lesión focal (52).

En el estudio EPIGAGE presentaban déficits visuales de más de 3 dioptrías un 2,7% frente al 0,3% en el grupo control de niños a término (53). En el grupo del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), el 9% presentaba algún déficit visual a los 18-22 meses de edad corregida y el 3% estaban ciegos (54).

Las problemas visuales están básicamente en relación con la Retinopatía de la Prematuridad (ROP), enfermedad retiniana vasoproliferativa multifactorial que afecta por lo general a bebés nacidos antes de las 32 semanas de gestación debido a que los vasos de la retina son la última parte del ojo que se desarrolla, por lo tanto al nacer prematuramente la vascularización de la retina se lleva a cabo fuera de la cavidad uterina. El 6% de todos los niños menores de 1.000g será ciego como secuela de esta enfermedad. Entre los niños con pérdidas graves de visión el 17,5% es menor de 1.500g cuando, como ya se ha comentado, supone el 1,2% de la población (55).

Además de la ROP, se sabe que los niños nacidos pretérmino con lesiones corticales en el área occipital llevarán claramente asociados un déficit visual y con frecuencia la llamada ceguera cortical, así como otro tipo de alteraciones, como son los errores de refracción: miopía, estrabismo y ambliopía. Asimismo la mayoría de niños que han sufrido una alteración neurológica como la leucomalacia periventricular a la edad de un año pueden sufrir una disminución de la agudeza visual, alteraciones graves oculomotoras y reducción del campo visual (56). Los resultados de Hellgren y colaboradores apoyan esta teoría ya que realizaron una RMN a prematuros a los 15 años de edad y encontraron que en el 47% de los niños con déficit visual presentaban disminución de la sustancia blanca periventricular y el 33% además tenían dificultades de aprendizaje (57).

1.2 2 NEUROLÓGICAS

Las secuelas más frecuentes en los niños prematuros con lesión cerebral son la parálisis cerebral infantil (PCI), tipo diplejía espástica, y el retraso intelectual (58).

La HIV y LPV son las lesiones más implicadas en PCI. Especialmente la diplejía se ha relacionado con la lesión parenquimatosa de la sustancia blanca periventricular (infarto periventricular y/o leucomalacia periventricular), aunque no se puede establecer una relación directa entre las lesiones detectadas en la ECO y los síntomas neurológicos (59). Actualmente se realiza RMN craneal a los pretérmino con el fin de conocer y mejorar la comprensión entre lesión cerebral y tipo de discapacidad. Lo que se puede considerar un hecho es que la frecuencia de la PCI es inversamente proporcional a la edad de gestacional. Himpens y colaboradores llevaron a cabo un metaanálisis en el que desglosaron la prevalencia de PCI por rangos de edad gestacional, encontraron una incidencia de PC del 14,6% en niños de 22 a 27 semanas de gestación, 6,2% en el grupo de 28-31 semanas, 0,7% en los de 32-36 semanas y 0,1% en los recién nacidos a término (60).

El gran registro europeo Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) propone una clasificación del tipo de PCI (Tabla 1), siendo la PCI espástica el subtipo más frecuente, que comprende más del 80% de los casos.

TIPO DE PC	CARACTERÍSTICAS
PC ESPÁSTICA	Se caracteriza por, al menos, 2 de los siguientes puntos: <ul style="list-style-type: none"> • Postura y/o movimientos anormales. • Aumento del tono muscular • Reflejos patológicos
PC ATÁXICA	Se caracteriza por: <ul style="list-style-type: none"> • Postura y/o movimientos anormales y • Pérdida de la coordinación motora con movimientos alterados en fuerza, ritmo o precisión.
PC DISKINÉTICA	Se caracteriza por: <ul style="list-style-type: none"> • Postura y/o movimientos anormales y • Movimientos involuntarios, incontrolados y recurrentes y, en ocasiones, estereotipados.

Tabla 1. Clasificación de la PCI, según el registro europeo Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)

La PC espástica engloba las formas unilaterales (hemiparesia espástica) y las bilaterales (diplejía y tetraplejía espásticas).

El infarto hemorrágico periventricular (IHP) ha sido asociada a una elevada morbilidad con un 86% de déficits motores mayores y un 64% de afectación cognitiva, sin embargo otros estudios han mostrado únicamente un déficit motor espástico (61). Hay que tener en cuenta que el pronóstico de cada paciente va a depender de una multiplicidad de factores, entre los que se encuentran el tamaño y localización del IHP, de la extensión a la región cortico-subcortical del IHP o de la presencia de otras lesiones como LPV o ventriculomegalia.

La diplejía espástica se considera la secuela principal de la LPV. Las extremidades inferiores son las más afectadas debido a la topografía de las fibras descendentes desde la corteza motora. Cuanto más extensa sea la lesión, con afectación del centrum semiovale y la corona radiata, mayor probabilidad habrá de afectación de los miembros superiores (62). Sin embargo la asociación con la afectación cognitiva no está completamente estudiada. Algunos efectos focales como las disfunciones en áreas visoperceptivas podrían estar en

relación con la afectación de la sustancia blanca que contiene fibras encargadas de la unión de las funciones visuales, auditivas y somestésicas. En general el pronóstico clínico y la afectación neurocognitiva se verá guiado por el grado de LPV así como, la detección de hipercogenicidad persistente, los quistes y/o la dilatación ventricular (63). De hecho la LPV quística y la ventriculomegalia secundaria a lesión de la sustancia blanca tienen un importante valor pronóstico en relación con la diplejía espástica y otros déficits neurológicos (64).

Si bien diversos autores establecen la fuerte relación existente entre el grado de HIV y las consecuencias en el neurodesarrollo durante los primeros años de vida, no todos han tenido en cuenta otros factores que interfieren en la evolución de las secuelas (65, 66). En un estudio realizado por Patra K y colaboradores en 32 RNPT con peso menor de 1.500g y tras corregir posibles variables de confusión, como nivel educativo de los padres u otras complicaciones médicas durante el ingreso, apreciaron una menor puntuación en la escala de desarrollo Bayely, tanto en la fracción mental como en la motora (67). Parece que existe una clara relación entre sufrir secuelas neurológicas en los grados más severos de la HIV como son el III y el IV, sin embargo no está bien descrito el impacto en el neurodesarrollo de los grados más leves de la hemorragia. En un intento de esclarecer las secuelas neurológicas y su pronóstico en función del tipo de lesión cerebral O`Shea y colaboradores realizaron un estudio en el que observaron que las lesiones que con mayor riesgo se asociaron a un retraso cognitivo fueron la ventriculomegalia y el IHP, mientras que las lesiones que se asociaron a un mayor riesgo de presentar retraso motor a los 2 años fueron la ventriculomegalia, seguido del infarto hemorrágico periventricular, la presencia de lesión ecolucente y LPV (68).

1.2. 3 PSIQUIÁTRICAS

Las alteraciones neurológicas y neurocognitivas no solo son frecuentes en los niños prematuros, ya que existen otras patológicas de origen psiquiátrico que están muy presentes en este tipo de población. Dentro de éstas, la que mayor impacto está teniendo es el conocido trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La importancia que ha adquirido el diagnóstico de esta trastorno del comportamiento merece que se trate de forma separada del resto de alteraciones neurocognitivas.

Aunque el cuadro de inatención, impulsividad e inquietud se conoce desde la historia contemporánea, las bases científicas del conocimiento de sus peculiaridades clínicas se establecieron a principios del siglo XX. Antes de llegar a la denominación actual de “síndrome de déficit de atención e hiperactividad”, casi unánimemente aceptado, recibió nombres científicos como “daño cerebral mínimo” y “disfunción cerebral mínima”.

Es conocido por los profesionales de la salud que de forma comórbida al TDAH existen otro tipo de problemas emocionales, como son las conductas internalizantes (ansiedad, depresión o aislamiento) muchas veces expresadas en conductas de impulsividad, agresividad, o incluso tics motóricos (figura 5).

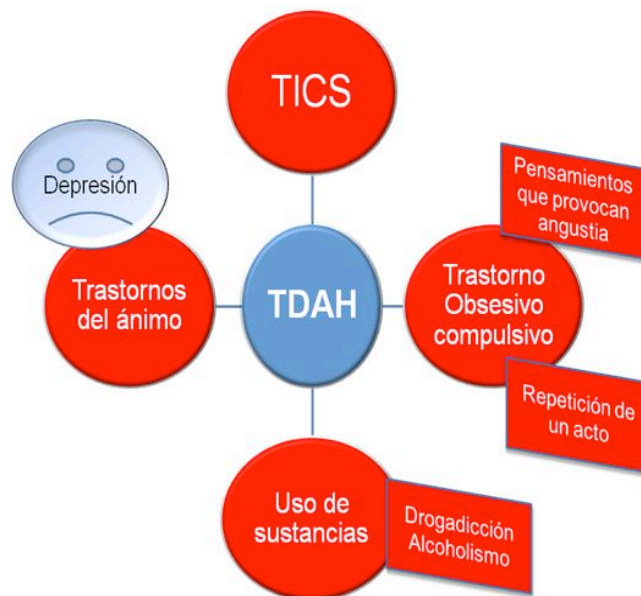


Figura 5: Comorbilidad en el TDAH

En los últimos años se ha relacionado el TDAH con un mal funcionamiento de las Funciones Ejecutivas (FFEE). De hecho, diversos autores han defendido que los síntomas del TDAH se deben a un déficit de las FFEE. Esta hipótesis se fundamenta en una serie de observaciones en virtud de las cuales las lesiones en las zonas prefrontales producen déficits en el funcionamiento ejecutivo y en las conductas de impulsividad, hiperactividad e inatención, del mismo modo que sucede en el TDAH.

Actualmente se dispone de literatura científica que demuestra una mayor porcentaje de TDAH y déficit de atención en el grupo de niños pretérmino que en la población general. En un metanálisis reciente se encontró que el riesgo relativo de desarrollar un trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la edad escolar era de 2,64 veces superior en los niños pretérmino respecto a los niños a término (69). Además se ha descrito como un número significativo de niños con peso menor de 1.500 g presentarían alteraciones de la atención, pero sin cumplir criterios de TDAH y déficit de atención. De hecho, en un estudio realizado en Liverpool con 280 prematuros menores de 32 semanas, a la edad de 7-8 años, se valoró con diferentes tests psicométricos la capacidad cognitiva, motora y el comportamiento concluyendo que existía mayor frecuencia de problemas de atención e impulsividad en este grupo de pacientes (70). Existen problemas emocionales, de conducta o de atención en edades precoces, con fuerte impacto negativo posteriormente en la edad escolar (71). Gray y colaboradores, encontraron problemas de conducta estables a lo largo del tiempo en un grupo de niños estudiados a los 3, 5 y 8 años de edad (72).

Al igual que sucede con déficits cognitivos, motores y neurológicos, la conducta también guarda relación con el grado de inmadurez o el bajo peso al nacer, presentándose la mayor incidencia en los extremadamente prematuros (<28 semanas) o de extremo bajo peso al nacer (<1000g) (73).

Uno de los temas actuales y que preocupa al grupo de profesionales especializados en estos niños, es si estas alteraciones son consecuencias de daños neurológicos o neurosensoriales, sin embargo de forma general se concluye la importancia de no esperar solamente estas alteraciones en niños con lesiones neurológicas detectables, sino también en todos los niños menores de 32 semanas y/o menor de 1.500g (74).

1.2.4 NEUROCOGNITIVAS

Si hace décadas la principal preocupación de los neonatólogos era la supervivencia de los nacidos pretérmino, en la actualidad se hace especial hincapié en la morbilidad de los supervivientes. La prematuridad conllevaba la aparición de una serie de procesos neurológicos, sensoriales o del aprendizaje que se incrementan frente a los recién nacidos a término. En este apartado se recogen los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes en los niños pretérmino, como la alteración de la capacidad cognitiva global, las funciones visoperceptivas, el desarrollo del lenguaje o las alteraciones conductuales como los trastornos por déficit de atención y/o hiperactividad.

1.2.4.1 TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Los trastornos del neurodesarrollo se consideran alteraciones vinculadas a la maduración cerebral. Por ello, se inician en la infancia y se expresan de forma diferente en distintas etapas del crecimiento. Son alteraciones que evolucionan de acuerdo con la formación del sistema nervioso central (SNC) y que regulan las funciones motoras, sensitivas, cognitivas y emocionales que permiten la adaptación al medio.

El desarrollo del SNC es un proceso complejo en el que la funcionalidad de cada área va adquiriendo protagonismo según el niño va madurando. El avance del desarrollo del SNC va acorde a las necesidades del niño, por esta razón la maduración se inicia en las áreas primarias (sensoriales y motoras), posteriormente en las áreas secundarias y finalmente las terciarias (áreas de asociación, o también llamadas heteromodales). Éstas últimas se consideran áreas de maduración tardía encargadas de integrar información procedente de varias vías sensoriales, sensibles a cualquier insulto en su desarrollo, que a pesar de no presentar un daño estructural en su función, puede estar limitada por varios factores y derivar a lo que llamamos síndromes neurocognitivos.

Como sucede en los adultos en la edad pediátrica no todos son síndromes o alteraciones en conjunto sino que pueden darse daños focales que implican una sola

función, como puede ser la atención, la motricidad, la memoria o cualquier otra capacidad del ser humano (tabla 2).

Función	Trastorno	Definición	Área
Cognitiva General	Retraso Cognitivo Global	Retraso Intelectual en diferentes gravedad (límite-grave)	
Motricidad	<u>Dispraxia del desarrollo</u>	Fallos en la organización del movimiento	<u>Área motora</u>
	<u>Dispraxia Ideatoria</u>	Incapacidad para manipular objetos	<u>Región temporoparietal del hemisferio izquierdo</u>
	<u>Dispraxia ideomotora</u>	Dificultad en la imitación y realización de gestos secuenciales	<u>Parietal: Giro supramarginal</u>
Percepción Visual	<u>Dispraxia constructiva</u>	Trastorno <u>visoespacial</u> reflejado en una mala comprensión, organización y copia de relaciones espaciales	<u>Parietal bilateral</u>
	<u>Disgnosia Aperceptiva</u>	Fallo en el reconocimiento de objetos	<u>Occipito-ventral</u>
	<u>Simultagnosia</u>	Fallo para reconocer más de un objeto a la vez	<u>Lobulos occipitales vías aferentes a las vías ventrales</u>
	<u>Prosopagnosia</u>	Incapacidad para reconocer rostros	<u>Occipito-ventral</u>
	<u>Dislexia</u>	Dificultad en la lectura	<u>Occipito-temporal-parietal</u>
	<u>Disgnosia visuoespacial</u>	Trastorno de la percepción y orientación espacial	<u>Occipito-temporal-parietal</u>
Percepción Auditiva	<u>Discromatopsia</u>	Alteración para la percepción de colores	<u>Lóbulo Occipital: V4</u>
	<u>Afasia acústica-agnósica</u>	Dificultad en la discriminación de sonidos	<u>Áreas de Broadmann 41,42 y 22</u>
	<u>Dismusia</u>	Dificultad para identificar melodías o características musicales	<u>Circunvolución temporal Superior</u>
Percepción Táctil	<u>Astereognosia</u>	Incapacidad para reconocer la naturaleza de un objeto por el tacto	<u>Circunvolución Postcentral</u>
F. Ejecutiva	<u>Síndrome Disejecutivo</u>	Dificultad para planificar, iniciar conductas espontáneas, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo	<u>Lobulo Prefrontal Dorsolateral</u>
F. Somatosensorial	<u>Asomatognosia</u>	Pérdida de conocimiento o del sentido del propio cuerpo y del estado corporal	<u>Circunvolución Postcentral</u>
Memoria	<u>Dismnesia</u>	Dificultad de memoria en cualquiera de sus modalidades	<u>Global</u>

Tabla 2: Trastornos Neuropsicológicos

La incidencia de secuelas neurocognitivas en los niños muy prematuros con edad gestacional inferior a 32 semanas y/o peso inferior a 1.500g es considerablemente mayor que en los niños nacidos a término (75;74). Entre el 50% y 70% de estos niños presentan alteraciones neurocognitivas con gran repercusión en el aprendizaje y en el rendimiento escolar (76;77). Vohr BR y colaboradores estudiaron a un grupo de niños pretérmino con un peso al nacimiento inferior a 1.000g y observaron que a los 6-10 años de edad el 17% de ellos presentaban una discapacidad grave, el 42% una discapacidad moderada y sólo el 41% presentaba un desarrollo normal (77).

1.2.4.2. COCIENTE DE DESARROLLO/INTELIGENCIA

Existen varios estudios en los que constatan como los CD/CI en los niños pretérmino son inferiores si se los compara con niños a término. En un estudio llevado a cabo por Waugh J. y colaboradores mostraron cómo la puntuación lograda por los niños muy

prematuros o extremadamente prematuros es inferior a los niños a término, con una diferencia que oscilaban entre 7 a 24 puntos (78). Como este estudio existen otros llevados a cabo por otros profesionales en diferentes años en los que concluyen exactamente lo mismo, una diferencia en las puntuaciones de los niños pretérmino respecto a los niños a término (79-81).

En el estudio EPIGAGE se observó que las alteraciones cognitivas son la discapacidad más frecuente entre los niños muy prematuros. En el test de valoración cognitiva se halló una diferencia de 18 puntos entre los niños prematuros y los nacidos a término, siendo la puntuación obtenida en este test una variable predictiva de las dificultades de aprendizaje y del bajo rendimiento escolar (81). Los niños catalogados de discapacidad leve, aquellos que tienen un CI entre 70-84, probablemente presenten posteriormente problemas de aprendizaje en su edad escolar (82, 83).

En otro estudio como el EPICURE, realizado en niños extremadamente prematuros (<26 semanas) en edad escolar, se describió que el 40,6% presentaba déficits intelectuales, y que estos niños tenían una probabilidad 56 veces mayor de presentar un déficit cognitivo moderado o grave que sus compañeros nacidos a término (84;85)

Caravale y colaboradores compararon a un grupo experimental de 30 niños pretérmino de 30-34 semanas de gestación, con un peso al nacer entre 910-2.400 g sin alteraciones congénitas y sin signos de daño neurológico, con un grupo control de 30 niños nacidos a término y con un historial sin complicaciones perinatales, de la misma edad, sexo, y nivel educativo de los padres que el grupo experimental. Evaluaron a los dos grupos a la edad de 3-4 años mediante el test de inteligencia de Stanford-Binet, y obtuvieron unos cocientes de desarrollo de 94-130 en niños nacidos pretérmino frente a 100-143 en el grupo control (86).

En otra publicación, los RNPT de muy bajo peso en edad escolar presentaron una puntuación en estudios cognitivos 10 puntos por debajo del grupo control (87). Wilson-Costello y colaboradores observaron que un 20-24% de los RN con peso al nacimiento inferior a 1.500g presentaban una puntuación en el test de Bayley inferior a 70 (88). A esto se añade que quienes nacen con un percentil de peso por debajo de 10 tienen mayor probabilidad de presentar menor puntuación en los estudios cognitivos, incluso en gestaciones a término. Así, en un trabajo noruego realizado con RN a término de bajo peso

para la edad gestacional se apreció a los 5 años una puntuación en los estudios cognitivos 5 puntos inferior a la obtenida por controles de peso adecuado (89).

1.2.4.3 TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

Además del déficit intelectual, los niños nacidos de forma prematura pueden presentar trastornos focales del desarrollo como alteraciones del lenguaje, alteraciones visoespaciales, y problemas en la atención y/o memoria. En el estudio del grupo de EPICURE se detectó un mayor riesgo de presentar trastornos del lenguaje, fonéticos y dificultades escolares en los niños pretérmino en comparación con los niños nacidos a término (84;85).

En un trabajo llevado a cabo en Liverpool con 280 prematuros de menos de 32 semanas a la edad de 7-8 años, los autores valoraron a través de diferentes tests varias áreas del neurodesarrollo y encontraron distinciones significativas entre los niños prematuros y los niños a término. Principalmente hallaron diferencias en la comprensión verbal, en la propiocepción, en la velocidad de procesamiento, aritmética, vocabulario y búsqueda de símbolos. Descubrieron si cabe una mayor frecuencia de problemas de atención e impulsividad (67).

Briscoe J. y colaboradores analizaron el rendimiento de 26 niños que nacieron antes de las 32 semanas de gestación comparándolo con el rendimiento de 26 niños a término en una serie de tests que medían la memoria a corto plazo y el lenguaje. En las medidas del vocabulario, del lenguaje expresivo, de la memoria fonológica a corto plazo, y de la capacidad verbal general los niños prematuros lograban peores puntuaciones en comparación con los niños a término. Los hallazgos indicaron que los nacimientos prematuros llevaban asociados un riesgo significativo de desarrollar trastornos específicos del lenguaje (89, 90). En otro trabajo liderado por Wolke y colaboradores encontraron en un grupo de niños muy prematuros una incidencia superior al 18% de déficits neurocognitivos en más de 5 áreas de funcionamiento comparado con los controles; de hecho los déficits del lenguaje y de las habilidades de prelectura fueron entre un 3 a 5 veces más frecuentes en los niños prematuros que en los niños a término del grupo control (91).

Zerbeto y colaboradores estudiaron la asociación entre la prematuridad, el bajo peso al nacer y el desarrollo del lenguaje. Evidenciaron que los niños prematuros tenían un peor

rendimiento en las habilidades lingüísticas y puntualizaron un peor funcionamiento del lenguaje en los niños con bajo peso al nacer en comparación con los niños de mayor peso. En cuanto al tipo de lenguaje evaluado, la expresión resultó ser la más deteriorada frente a la comprensión (92). Otro de los trabajos sobre el lenguaje fue el de Adams-Chapman I. y colaboradores que analizaron a un total de 467 niños de muy bajo peso al nacer y edad gestacional inferior a 30 semanas, y hallaron que el 55% presentaban retraso en el lenguaje receptivo a los 30 meses de edad, el 26% tenía retrasos en el lenguaje expresivo y un 16% de aquellos se consideró con retraso graves (93).

Otras de los trastornos neurocognitivos que se han detectado en los niños prematuros son las disfunciones visoespaciales. Sin embargo, a pesar de ser un tema que actualmente preocupa mucho al profesional educativo por el impacto de estas alteraciones en el desarrollo lectoescritor y matemático, no existen muchos trabajos sobre ello. La función visual es una de las funciones que más pronto comienza a desarrollarse en el niño y cada una de sus fases marca una serie de hitos durante el primer año de vida que van a ser el reflejo de la maduración de diferentes redes neuronales y áreas cerebrales. Estas funciones son la base para el desarrollo de habilidades sensoriomotoras y cognitivas que pueden ser evaluadas en los primeros años de vida. Actualmente se conoce bien la relación de estos trastornos y el nacimiento prematuro, aunque no está claro cuáles son los factores implicados en el desarrollo de estas disfunciones y qué factores pre o perinatales pueden interferir en su desarrollo, pero se han descrito diferencias anatómicas y fisiológicas entre el cerebro del niño pretérmino y el término que podrían explicar, en parte, alguna de estas alteraciones (94,95).

Durante la infancia, las funciones visoespaciales son esenciales para los procesos de aprendizaje y para el desarrollo del pensamiento abstracto. Diferentes investigaciones han mostrado como los niños prematuros y/o con bajo peso al nacer obtenían menores puntuaciones en los tests que valoran las funciones visoperceptivas, siendo estas distinciones más pronunciadas durante el primer año de vida. Con el tiempo, estas diferencias se han ido atenuando, pero con el mantenimiento de un retraso madurativo que afectaba mayormente a la memoria de trabajo y a los procesos visoespaciales (96,97).

Caravale B. y colaboradores probaron que niños pretérmino sin una evidente lesión cerebral, evaluados a los 3-4 años, manifestaban dificultades a la hora de efectuar tareas que requerían funciones mentales como la atención, procesos visoespaciales, memoria espacial

y de trabajo (98). Destacaron cómo en la parte de integración visomotora del test de Stanford-Binet, el grupo de los pretérmino obtenía puntuaciones menores que el grupo de los nacidos a término (42,6 versus 45,8), apreciando lo mismo en la parte de atención, en la que el grupo pretérmino tuvo una puntuación de 41,6 frente al grupo control que obtuvo 51,5. En la función de memoria espacial también el grupo de los niños pretérmino alcanzó puntuaciones inferiores respecto al grupo nacido a término (8,4 versus 9,5). En el área del lenguaje los resultados indicaron una diferencia entre ambos grupos tanto en la parte comprensiva como expresiva valorada a través del test Peabody Picture Vocabulary (98).

Ida Sue Baron y colaboradores examinaron las funciones neurocognitivas (atención, memoria, lenguaje, coordinación manual, destreza motora, visomotora, visoespacial y las funciones ejecutivas) en niños preescolares nacidos con edad gestacional entre las 34 y 36 semanas en comparación con niños nacidos a término. Señalaron una diferencia significativa entre los dos grupos en las funciones visoespaciales ($p=0,005$), en las funciones visomotrices ($p=0,012$), y en las funciones ejecutivas ($p=0,026$) y concluyeron que las funciones visoespaciales eran especialmente vulnerables a un nacimiento prematuro. Además puntualizaron un mantenimiento de su disfunción a lo largo del tiempo y su detección en edad preescolar. A raíz de su estudio defendieron la necesidad de realizar una evaluación neuropsicológica de forma rutinaria en todos los niños nacidos de forma prematuro, e incluso en los niños llamados prematuros tardíos (34-36 semanas) (99).

Otra de las alteraciones neurocognitivas halladas en los niños pretérmino son las FFEE, esto es habilidades necesarias para un correcto funcionamiento del niño en su vida diaria y escolar. Cuando hablamos de FFEE nos referimos a una interrelación de procesos que son necesarios para la capacidad de organizar, planificar, decidir, seleccionar objetivos y sostenerlo en la mente a la vez que se ejecuta una determinada tarea, su funcionamiento es esencial para poder hacer frente a situaciones novedosas y/o resolver problemas complejos, que requieren el desarrollo de estrategias y soluciones apropiadas (100).

La disfunción de las FFEE representa un rango de discapacidades muy relacionada con el Trastorno de Déficit de atención e TDAH, alteración frecuente en los niños prematuros. Un descontrol de estas funciones repercute en el adecuado funcionamiento cognitivo, en el control atencional, en el control conductual y en el control de las habilidades sociales, disfunciones que se detectan en el TDAH.

Dentro de los diversos modelos de las FFEE destaca el modelo de sistema de control ejecutivo propuesto por Aarnoudse-Moens y colaboradores (101) que describe el desarrollo de las funciones ejecutivas y las conceptualiza como un sistema de control general compuesto por diferentes funciones, siendo la más básica y primaria el control atencional explicado como la capacidad de atención selectiva frente a estímulos específicos y focalizados de la atención por un periodo de tiempo prolongado. Considerando la atención un componente central de las funciones ejecutivas (102).

El control atencional y ejecutivo emerge tempranamente en el desarrollo, destacando ya durante el periodo preescolar, y continuando su desarrollo gradual hasta la adolescencia. Existen varios estudios que analizan el funcionamiento cognitivo en niños pretérmin sin lesión cerebral, donde destacan el bajo rendimiento escolar pese a contar con una inteligencia normal. Ello es debido principalmente a que padecen deficiencias en las FFEE, en especial en el control atencional, en la memoria de trabajo, en la inhibición, en la planificación y en la organización, fluencia verbal y flexibilidad cognitiva (103-105)

Narberhaus y colaboradores en un estudio realizado en adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad, incidieron en que algunas de las funciones ejecutivas, como la flexibilidad cognitiva, la respuesta a la inhibición e iniciación y la fluencia verbal, seguían alteradas en la edad adulta (106).

Gray RF y colaboradores llevó a cabo una revisión de las secuelas neurológicas y neuropsicológicas presentes en los niños pretérmino. Observó que la incidencia de discapacidades (retraso intelectual moderada o severo, trastornos neurosensoriales, epilepsia y parálisis cerebral) se habían mantenido constante, sin embargo la prevalencia de discapacidades menores (TDAH, retraso intelectual límite, déficits neuropsicológicos específicos, trastornos de comportamiento de aprendizaje) habían ido en aumento. Por otro lado añadió que aunque el cociente intelectual promedio de los niños nacidos con muy bajo peso al nacer generalmente estaba en el rango medio-bajo, con una diferencia de entre 3-9 puntos por debajo de sus pares de peso normal al nacer, estos resultados enmascaraban déficits sutiles como habilidades visomotoras y de percepción visual, funciones lingüísticas complejas, académicas (lectura, matemáticas, ortografía y escritura), y habilidades atencionales. Detectó que había una mayor incidencia de problemas de aprendizaje no verbal, un aumento de la necesidad de asistencia educativa especial, y de la presencia de trastornos de conducta en los niños nacidos prematuramente. Y destacó un empeoramiento

de los resultados en el tiempo, debido a la aparición de déficits más sutiles en respuesta al aumento de las demandas de escolares (107).

Reijneveld y colaboradores valoraron los problemas de comportamiento y de madurez emocional en una cohorte de 431 niños de muy bajo peso al nacer a los 5 años de edad comparándolos con niños nacidos a término de su misma edad. Resaltaron que los niños nacidos de forma prematura en edad escolar eran más propensos a tener problemas de conducta y emocionales, considerados perjudiciales para el funcionamiento académico (108).

Como bien indicaron Anderson J. y colaboradores, el daño en las FFEE tiene su máxima expresión en la edad escolar. Para ello llevaron a cabo una revisión de la literatura centrada en el retraso del desarrollo, en el funcionamiento intelectual, en las habilidades cognitivas específicas, en las habilidades educativas básicas y en el funcionamiento conductual y emocional en los niños nacidos con una edad gestacional menor de 26 semanas y/o un peso inferior a 750g. Los resultados fueron consistentes e indicaron que una gran proporción de los niños prematuros y sus familias se enfrentaban a grandes desafíos, incluyendo retrasos significativos del desarrollo, problemas cognitivos, dificultades de aprendizaje y problemas de comportamiento. No obstante, defendieron que una proporción considerable de estos niños, considerados de alto riesgo, no desarrollarían importantes secuelas neurocognitivas, y que esta variabilidad se explicaba por variables como la genética, las variables perinatales, la existencia de lesión cerebral, y los factores socio-ambiental (109).

Parece lógico pensar que los niños nacidos de forma prematura tienen un camino tortuoso en su edad escolar, debido fundamentalmente a las secuelas neurocognitivas que padecen. En un gran número de estudios se ha postulado que casi el 50% de niños nacidos de bajo peso en algún momento de su vida han necesitado algún recurso en la edad escolar. Esto coincide con el estudio de Vohr Br. y colaboradores, en el que apuntaron que el 49% de los niños prematuros sin lesión cerebral necesitó algún tipo de apoyo escolar (110-111).

Hille y colaboradores demostraron que a los 8-9 años de edad el 40-45% de niños muy prematuros estaban en la clase adecuada para su edad en un colegio normal, un 19-22% estaban en una escuela de educación especial, un 22-26% estaban en un nivel inferior a su edad y un 11-15% recibían una ayuda especial asistiendo a un colegio de integración (112). Es frecuente que los resultados académicos en los recién nacidos de muy bajo peso al

nacer sean inferiores a los de sus compañeros nacidos a término, especialmente en la lectura, lenguaje y matemáticas (113-114). Estudios de similares características confirmaron la hipótesis en la que se indicaba que los niños nacidos con bajo peso al nacer padecían importantes desventajas en todas las habilidades requeridas para un adecuado funcionamiento escolar (115, 116).

El impacto negativo de las diferentes secuelas del niño prematuro en el rendimiento académico también ha sido resaltado en el estudio de Roberts y colaboradores para ello agrupó los factores (familiares y sociodemográficos, peso y perímetro cefálico bajos al nacimiento, bajos CI, baja destreza visomotriz y alteraciones de conducta) que impactaban de forma negativa en la vida académica de los niños. Finalmente, defendieron la importancia de programas de detección precoz en el niño prematuro con el fin de diagnosticar alteraciones o riesgo de sufrirlas en edades anteriores a la escolarización, con el fin de minimizar o impedir problemas en la edad escolar (117).

Como conclusión final resaltamos que es en la edad escolar donde los niños muy prematuros o prematuros tienen un riesgo importante de presentar un espectro variable de alteraciones de conducta, de mala adaptación social, de dificultad para el aprendizaje, cuando se les compara con niños nacidos a término.

1.2.4.4 TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN EL NIÑO PREMATURO CON LESIÓN CEREBRAL

Al final del segundo y principio del tercer trimestre de gestación se inician una serie de eventos complejos e interrelacionados que posibilitan el correcto desarrollo cerebral. Estos eventos incluyen migración neuronal, proliferación de células gliales, formación de axones y espinas dendríticas, establecimientos de sinapsis, mielinización, muerte celular programada y estabilización de conexiones corticales. Este programa madurativo en un ambiente extrauterino puede ser objeto de importantes modificaciones lo que podría derivar a anomalías cerebrales que podrían contribuir a explicar los problemas cognitivos, conductuales y emocionales que pueden aparecer a largo plazo en los niños nacidos con una edad gestacional menor a 37 semanas y/o peso inferior a 2.500 gramos.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del neurodesarrollo a los que nos hemos referido anteriormente pueden aparecer incluso sin lesión cerebral típica de la prematuridad. Uno de los estudios donde destacaron estos hechos fueron el de Pasma JW y colaboradores, que encontraron afectación cognitiva particularmente evidente en pruebas visomotoras, de atención, de memoria auditiva y de integración funcional en un total de 12 niños valorados a los 5 años de edad sin daño cerebral (118, 119).

Estos datos nos llevan a pensar que si se detectan secuelas neurocognitivas en niños pretérmino sin lesión cerebral, habrá un peor pronóstico cuando exista una lesión cerebral estructural como la presencia de HIV o de LPV. De hecho, diversos autores establecen la fuerte relación existente entre el grado de HIV y las consecuencias en el neurodesarrollo en los primeros años de vida (120). En un trabajo realizado por Lewis y colaboradores en 32 RNPT con peso menor de 1.500g y tras corregir posibles factores de confusión, como nivel educativo de los padres u otras complicaciones médicas durante el ingreso, apreciaron una menor puntuación en la escala de desarrollo Bayley, tanto en la índice mental (71,8 versus 102,6) como en el motor (69,6 vs 96,6) en aquellos sujetos que presentaban cualquier grado de HIV (121). En este mismo sentido, si bien empleando otros test motores tales como el TOMI (test of Motor IMPairment) o cognitivos como el WISC-R (Weschles Intelligence Scale of CHildren), Vollmer y colaboradores cercioraron una peor evolución en el neurodesarrollo a los 8 años de edad en el grupo RNPT con HIV de grado 3 o superior (122).

En un estudio más amplio por Papile y colaboradores sobre un total de 198 RNPT con peso inferior a 1.500g, demostraron como aquellos RNPT que habían presentado HIV grados 1 ó 2 tenían una evolución desde el punto de vista neurológico similar a aquellos RNPT en los que no se había apreciado HIV (11% de déficit motor severo en ambos grupos); sin embargo aquéllos que habían presentado HIV de grado 3 ó 4 sí habían tenido una peor evolución (58% de déficit motor severo)(123). Landry y colaboradores en un trabajo realizado con 78 RNPT con peso menor de 1.600g en los que se evaluó la escala Bayley , demostraron que aquellos que no tenían HIV se comportaban de forma similar a los que presentaban HIV grados 1 ó 2, teniendo peor evolución los que tenían grados 3 ó 4 (124). Resultados similares son los publicados por Fawer y colaboradores, que defendieron un desarrollo similar entre aquellos pacientes que no tenían HIV o presentaban de forma aislada diversos grados de HIV (medias de 104 y 105,5 respectivamente) comparándolo con aquellos que tenían LPV e hidrocecalia posthemorrágica (media 96). Así mismo,

postularon que la evolución había sido normal en el 80% de los pacientes de los dos primeros grupos, frente al 47% de aquellos con mayor número de lesiones intracraneales (125). Szymonowicz y colaboradores presentaron unos resultados parejos, apreciando una menor supervivencia y un mayor porcentaje de secuelas mayores en el grupo de pacientes con HIV o LPV (126).

En varios estudios se ha demostrado la relación entre la LPV y la disfunción en las habilidades visoespaciales. Las áreas de la sustancia blanca más afectadas en la LPV son las regiones parietooccipitales, con afectación de las radiaciones ópticas en cerca del 100% de los casos. De forma secundaria, en los niños con LPV presentaban una lesión en el tálamo, región muy implicada en el procesamiento visual y muy relacionado con la red cognitiva visoespacial, que media la atención visual y la integración visoespacial llamada red de atención visual posterior (126-130).

Aunque de forma secundaria otros estudios realizados en pacientes prematuros muestran, asociadas a la disfunción visoespacial, dificultades visuales específicas de la ruta ventral del procesamiento visual. La alteración en las dos rutas de procesamiento visual sugiere que también puedan existir alteraciones en las regiones encargadas de integrar toda la información visual (131).

Por otro lado, existen múltiples publicaciones que describen las diferencias existentes entre el cerebro del niño prematuro y el niño a término, basadas en estudios realizados con modernas técnicas de neuroimagen, como la RMN, la tractografía, el tensor de difusión, la resonancia magnética funcional, la resonancia magnética 3D y la tomografía por emisión de positrones (129-138). En algunos casos se han intentado correlacionar estos hallazgos con alteraciones específicas en los tests que valoran las funciones cognitivas.

De hecho en el trabajo de Peterson y colaboradores se mostró cómo los niños prematuros presentaban al nacer anomalías anatómicas cerebrales consistentes en una reducción de la sustancia gris cortical, evidente en las regiones parieto-occipitales y, en menor extensión, en el cortex sensoriomotor bilateral, y un aumento de un 30% en el volumen de las astas occipitales y temporales de los ventrículos laterales. Además en relación con la sustancia blanca se describió una leve asimetría en las regiones parieto-occipitales, siendo mayores en el hemisferio izquierdo y menores en el hemisferio derecho. Estas anomalías estructurales correlacionaron significativamente con medidas de desarrollo cognitivo obtenidas a los 20 meses de edad corregida (139). En la ampliación de sus

estudios a la edad de 8 y 14 años cuantificaron reducciones de sustancia gris cortical, especialmente en la región sensoriomotora, pero también en el cortex premotor, parieto-occipital y temporal medial, así como el cerebelo. En relación con la sustancia blanca también detectaron atrofia del cuerpo caloso de alrededor del 35% que justificarían alteraciones en la lectoescritura y conducta que presentan los niños prematuros (140;141).

Perterson y colaboradores vincularon los resultados en las escalas de inteligencia con la diferencia en la estructura cerebral, cuya relación se hacía más fuerte en zonas mediotemporales. Estas alteraciones aparecen en el cortex sensorimotor y en zonas adyacentes como la corteza premotora, parieto-occipital, subgenual, región medial temporal y cerebelo (141). Mediante la RMN encontraron una reducción en el volumen de la sustancia blanca y un incremento del líquido cerebrospinal en niños prematuros. E incluso niños sin LPV con aparente volumen cerebral normal, a los 8 años mostraron una disminución de éste. Esta disparidad les sugirió que la anomalía en el volumen cerebral de los niños sin LPV podría manifestarse en la infancia y/o adolescencia.

En el mismo estudio se investigó la correlación que podría haber entre el nacer prematuramente y padecer algún déficit en el área del lenguaje. Los resultados evidenciaron que la actividad cerebral asociada con procesos fonológicos y semánticos en niños de 8 años nacidos pretérmino difería en el funcionamiento cerebral del los niños nacidos a término (142-146). Durante el proceso semántico, los niños nacidos a término activaron ambas áreas del lenguaje, receptiva y expresiva, de forma bilateral. Durante el proceso fonológico los niños nacidos a término tendían a activar el área cortico prefrontal y desactivar ambas partes laterales y la región del cíngulo ventral anterior. En contraste, los niños nacidos pretérmino activaban la parte medial del cortex prefrontal y desactivar la parte ventral del cíngulo en el proceso semántico, funcionamiento similar a la que activaban los niños a término en el proceso fonológico.

Otro estudio de Stewart AL. y colaboradores demostró que en la adolescencia, estos niños podrían presentar un incremento en la prevalencia de lesiones cerebrales en su desarrollo neuronal, y que éstas disfunciones podrían estar asociadas con déficits cognitivos y problemas conductuales. Defendieron la utilidad de realizar un primer estudio con ECO cerebral y un seguimiento posterior con la finalidad de comprobar si era un buen indicador del desarrollo neurológico en el primer año de vida (147).

Las conclusiones de estos estudios sobre neuroimagen constatan que los niños que nacen prematuramente tienen una alta incidencia de alteraciones neurocognitivas y neuroconductuales que pueden estar asociadas a lesiones cerebrales microscópicas.

1.2.4.5 ESTUDIO EVOLUTIVO

Son muchos estudios los que evidencia alteraciones en el neurodesarrollo pero pocos los que abordan la evolución de estos trastornos. De hecho, actualmente no existe consenso acerca de si los déficits cognitivos en los niños prematuros empeoran, se mantienen o mejoran a lo largo del tiempo. Laura R. Ment y colaboradores realizaron un seguimiento de las funciones cognitivas a un grupo de 296 niños nacidos con un peso al nacer menor de 1.250g. Hicieron una valoración de su desarrollo cognitivo y de la habilidad verbal a los 36, 54, 72 y 96 meses de edad corregida. Señalaron como las habilidades cognitivas globales (CI) afectadas en edades tempranas iban mejorando de los 3 a los 8 años de edad. El resultado fue que un 45% de niños ganaron más de 10 puntos en la puntuación de los test intelectuales, y un 12,5% aumentaron de 5 a 9 puntos. Los resultados también puntualizaron una clara mejoría con el tiempo en la habilidad verbal y una tendencia a progresar en el CI manipulativo (148).

Otro trabajo posterior valoró a los 8 y 15 años de edad a un total de 151 pacientes nacidos antes de la semana 33 de gestación. Estudiaron las habilidades cognitivas generales a través de test Wisc-R, las funciones visoperceptivas mediante el test de Beery y un cuestionario escolar. Pusieron igualmente de manifiesto un deterioro en las funciones cognitivas y neurológicas, mostrando diferencias significativas en el CI total y en los subtest historietas, cubos del CIM y semejanzas y vocabulario del cociente de inteligencia verbal, siendo peor el rendimiento a los 15 que a los 8 años de edad. En la misma línea encontraron un incremento en el número de niños que precisaron un apoyo extraescolar a los 15 años respecto a los 8 años de edad (149).

En el mismo trabajo estudiaron el riesgo de deterioro cognitivo en los niños con un extremo bajo peso al nacer y el beneficio de un seguimiento de estos niños. Para descubrir la edad en que el resultado de la valoración del desarrollo neurológico podía ser fiable estudiaron a un total de 151 pacientes con una edad gestacional menor de 33 semanas y comprobaron como sus pacientes con buen desarrollo neurológico a los 2 años de edad

corregida se mantenía a los 3,5 y 5,5 años de edad, y por el contrario si hallaban una alteración del neurodesarrollo a los 2 años de edad corregida, ésta tendía a mejorar en edades posteriores (150).

El equipo de Ment R. Laura hicieron un trabajo postulando la capacidad de recuperación y compensación del SNC frente a lesiones cerebrales. Tenían la certeza de que los niños de muy bajo peso al nacer tenían un alta probabilidad de sufrir alteraciones del neurodesarrollo en su primer año de vida, pero que éstas evolucionaban a lo largo de su desarrollo por la capacidad de recuperación o compensación cerebral. Para comprobar su hipótesis estudiaron a 296 niños con pesos de entre 600 y 1.250g al nacer a los 36, 54, 72 y 96 meses de edad corregida. Su resultados apreciaron un aumento en las puntuaciones de las pruebas verbales y de los cocientes intelectuales a través del tiempo en los niños de muy bajo peso al nacer, solamente los niños con lesiones cerebrales detectadas a muy corta edad con puntuaciones bajas en las escalas verbales empeoraron con el tiempo (151).

Caravale B y su equipo señalaron la falta de programas de seguimiento en los niños pretérmino que pudiesen atender de forma multidisciplinar a estos niños y recabar información sobre las secuelas neurológicas a largo plazo. Llevaron a cabo un seguimiento desde el nacimiento hasta los 5 años de edad a 26 niños cognitivamente normales nacidos con una edad gestacional menor de 34 semanas de gestación y sin lesión cerebral, a parte contaron con un grupo control de niños a término pareados por edad, sexo y nivel educativo y laboral de los padres. Apreciaron que a los 5 años los niños prematuros seguían obteniendo puntuaciones significativamente más bajas que los controles en la prueba de la integración visomotora, en las prueba de percepción visual y una tendencia hacia una menor puntuación en la prueba de vocabulario en imágenes. Ambos grupos, pretérmino y control, mejoraron su rendimiento en el tiempo en las capacidades cognitivas e incluso en la percepción visual, aunque los niños pretérmino tardaron más que los niños nacidos a término en alcanzar niveles de rendimiento similares 5 frente a 3 años. Finalmente destacaron que los niños pretérmino, incluso los prematuros tardíos, obtenían puntuaciones más bajas a largo plazo en las funciones visoperceptivas y visomotrices e incluso en algunas pruebas verbales que lo niños nacidos a término. Defendieron la necesidad de instaurar programas de seguimiento que valoren a largo plazo a todo niño nacido menor de 36 semanas y/o menor de 2.500 gramos (152).

Otro estudio evolutivo de las secuelas neurocognitivas a largo plazo en los niños pretérmino fue el llevado a cabo por el equipo de Ronald F Gray que quisieron estudiar la prevalencia, la estabilidad y la predicción de las secuelas neuropsicológicas en los prematuros. Para ello, analizaron los problemas de comportamientos en 869 niños de bajo peso la nacer a los 3, 5 y 8 años de edad, y hallaron que en un 20% los problemas de comportamiento se mantuvieron a los 3, 5 y 8 años, certificando que el grupo de los niños pretérmino tenían el doble de prevalencia de problemas conductuales que en la población general y que estos problemas se estabilizaban en el tiempo (153).

De todo lo anterior se deduce que el abordaje terapéutico de los niños pretérmino es complejo y precisa de un equipo multidisciplinario que trabaje de forma coordinada para cubrir las necesidades a corto, medio y largo plazo de estos niños. De esta necesidad surge la creación de programas de seguimiento de niños con una edad gestacional menor de 32 semanas y/o 1.500 gramos al nacer que permiten conocer el tipo y evolución de secuelas generales de estos niños, aunque bien es cierto que en el ámbito neurocognitivo quedan muchas cuestiones sin resolver.

1.3 PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LA PREMATURIDAD

¿Por qué es necesario un Programa de Seguimiento? Los programas de seguimiento para los recién nacidos con peso menor de 1.500g se han ido estableciendo en muchos centros hospitalarios. Con ellos se intenta proporcionar no solo una atención individualizado en aspectos médicos, neurocognitivos y psicológicos sino también un apoyo a la familia y un puente de acceso a los centros rehabilitación. Como ya hemos comentado en apartados anteriores los RNMBP presentan un riesgo elevado de secuelas neurológicas y sensoriales, sin embargo existen ciertas peculiaridades en su desarrollo que pueden considerarse patológicas, cuando no lo son. Estos errores diagnósticos vienen dados por la falta de experiencia en la evolución de los RNMBP que inducen a un daño de difícil reparación en las familias y una inclusión injustificada a tratamientos duros, prolongados y con una carga de sufrimiento no despreciable. Aunque sólo fuera para evitar estas situaciones, estaría justificada la implantación de programas de seguimiento que permitan a las personas responsables de los mismos, adquirir el conocimiento y la experiencia

suficiente para que menos niños con una buena evolución se vean perjudicados por diagnósticos erróneos.

Los objetivos de estos programas pueden resumirse en tres puntos principales:

- Identificación precoz y tratamiento de los problemas de salud.
- Apoyo a la familia.
- Registro de información e investigación clínica.

Los datos recogidos del seguimiento son imprescindibles para la elaboración de estudios sobre el pronóstico de estos niños y sobre la frecuencia de las diferentes alteraciones del desarrollo. Esta información puede difundirse a la comunidad científica, a los servicios de salud y a la sociedad en general, para que se puedan adecuar los recursos a las necesidades que estos niños van generando.

1.3.1 PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

El servicio de neonatología del Hospital Doce de Octubre se creó en el año 1980 y en la actualidad, atiende a más de 5.000 RNP. En torno a 700 neonatos ingresan por diferentes motivos y, en particular, 300 lo hacen en la UCIN. Un 30 % de los ingresos en la UCIN lo constituyen los RN con peso de nacimiento menor de 1.500g. El mismo servicio desde sus comienzos se marcó como objetivo, no sólo el tratamiento agudo de los niños enfermos sino también, el apoyo a los padres y la participación de los mismos en el cuidado de los niños enfermos.

El interés que el servicio de neonatología tuvo para crear un programa de seguimiento se basó principalmente en dos motivos. El primero, por la evidencia de secuelas neurológicas y sensoriales de esta población; y el segundo por la ausencia de información sobre su evolución a largo plazo en nuestro país. Por estas razones se elaboró un programa estructurado y multidisciplinar para el seguimiento de grandes prematuros con el objetivo de mejorar su evolución y de poner en marcha proyectos de investigación clínica que contribuyesen a incrementar el conocimiento sobre esta población.

INTRODUCCIÓN

Inicialmente la forma en que se desarrolló fue poniendo en marcha estrategias desde el mismo momento del nacimiento para unificar los cuidados de los niños con peso menor de 1.500g y para ir obteniendo datos clínicos que permitiesen establecer categorías de riesgo y así poder orientar su seguimiento. Para ello el servicio de neonatología estableció reuniones periódicas con todas las especialidades a implicar en el seguimiento: neurólogos, oftalmólogos, neurorradiólogos, ginecólogos, otorrinolaringólogos, neumólogos infantiles, psicólogos y neuropsicólogos y trabajadores sociales. Tras revisiones de la literatura científica, finalmente llegaron a un consenso sobre el número y el momento de las revisiones, exploraciones y pruebas complementarias que había que realizarse y cuándo.

Después de 10 años de trabajo, en 1990, se creó un programa de seguimiento para apoyar el desarrollo de los niños que nacían con un peso menor de 1.500g y así proporcionar un manejo integrado durante los periodos prenatal, perinatal, neonatal y tras el alta.

El Hospital 12 de Octubre fue pionero en España en programas de este tipo basados en un cuidado individualizado y un apoyo a las familias durante el nacimiento hasta los 7 años de edad y ha servido de modelo para implantarlo en otros hospitales.

En el año 2000 la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario 12 de Octubre ganó el premio de Investigación Reina Sofía de prevención de minusvalías.: “Por el apoyo al desarrollo de los niños nacidos demasiado pequeños, demasiado pronto. Diez años de observación e investigación clínica en el contexto de un programa de seguimiento”.

La unidad de neonatología del Hospital 12 de Octubre sigue siendo referencia nacional del cuidado neonatal del recién nacido. Se considera una entorno privilegiado para realizar estudios de seguimiento del RN especialmente de la población pretérmino. Desde la instauración del PS, han seguido desarrollando varias líneas del cuidado del recién nacido y por ello han sido objeto de números premios y reconocimientos:

- Se ha incluido en el Programa Internacional NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) que otorga la Federación Internacional NIDCAP.

- Gracias al Proyecto EuroNeostat participa en una red europea para establecer parámetros de calidad entre unidades neonatales.

▪ Desde el 2011 cuenta con la acreditación: “Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia – IHAN- “otorgada por UNICEF y la Organización Mundial de la Salud a los hospitales y centros de salud que protegen, promueven y apoyan el parto natural y la alimentación con leche de madre desde el nacimiento.

Gracias a los PS, se han podido llevar a cabo numerosos estudios sobre la evolución de las secuelas en el niño pretérmino. No obstante en el aspecto neurocognitivo la situación no es la misma, ya que apenas existe literatura en España sobre el estado cognitivo y la evolución de las secuelas neurocognitivas en los niños pretérmino a largo plazo.

El conocer la evolución de estos pacientes en el aspecto más psicológico y funcional es prioritario, ya que una afectación en estas áreas disminuyen la calidad de vida del niño y la familia perjudicando de forma directa el rendimiento académico y por ende la futura situación laboral del niño.

Por esta razón y gracias al Programa de Seguimiento del Gran Prematuro de la Unidad de Neonatología del Hospital 12 de Octubre hemos podido llevar a cabo en nuestro país un estudio sobre las secuelas neurocognitivas y su patrón de comportamiento a lo largo de los años en pacientes prematuros.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

1. En el grupo de niños pretérmino a medida que disminuye la edad gestacional y/o peso al nacer aumentará la frecuencia de trastornos neurocognitivos.
2. Los trastornos neurocognitivos detectados precozmente se siguen detectando en edades posteriores.
3. La capacidad cognitiva global tiende a disminuir en relación con la lesión cerebral.

2.2 OBJETIVOS GENERALES DEL ESTUDIO

1. Describir el desarrollo neurocognitivo de los niños pretérmino en relación con la edad gestacional y peso al nacer.
2. Analizar la evolución de los trastornos neurocognitivos en los primeros años de vida.
3. Analizar la capacidad cognitiva global en relación con la lesión cerebral.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO

1. Describir el desarrollo cognitivo en tres momentos temporales del seguimiento (2, 4 y 7 años de edad) de los niños nacidos con una edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1.500g.
2. Describir el desarrollo del lenguaje, de las funciones visoperceptivas y de las funciones ejecutivas en tres momentos temporales del seguimiento (2, 4 y 7 años de edad).
3. Describir los déficits neurocognitivos más frecuentes en nuestra muestra.
4. Analizar la influencia de la edad gestacional y el peso al nacer en el desarrollo cognitivo/intelectual en el niño pretérmino.
5. Analizar la influencia de la edad gestacional y el peso al nacer en el desarrollo neurocognitivo en el niño pretérmino.
6. Analizar la evolución del desarrollo cognitivo/intelectual a lo largo de los 5 años de observación.

7. Analizar la evolución de los trastornos neurocognitivos a lo largo de los 5 años de observación.

8. Describir las lesiones cerebrales más frecuentes en nuestra población, niños pretérmino con una edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1.500g.

9. Analizar la importancia de la edad gestacional y el peso al nacer en la aparición de lesión cerebral.

10. Analizar la influencia de la lesión cerebral en el desarrollo cognitivo global del niño pretérmino

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Esta tesis doctoral parte de un estudio retrospectivo hospitalario que analiza las características clínicas, neurorradiológicas y neuropsicológicas de los niños nacidos con una edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso inferior de 1.500g. El estudio abarca a los nacidos entre los años 2003-2008, ambos inclusive, que acudieron al Programa de Seguimiento de Prematuros del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. En el momento del estudio tenían edades comprendidas entre los 2 y 7 años de edad.

3.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS NIÑOS

Los niños se identificaron a partir de la base de datos del Programa de Seguimiento de Prematuros del Hospital Universitario 12 de Octubre. Los criterios de inclusión y exclusión para este trabajo fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Nacer en el Hospital Universitario 12 de Octubre, o en su defecto haber sido trasladado a la Unidad de Neonatología de dicho hospital.
- Nacer con un peso inferior de 1.500 gramos y/o nacer con una edad gestacional menor de 32 semanas.
- Haber asistido por lo menos a dos de las revisiones neuropsicológicas.

Criterios de exclusión:

- Tener una lesión cerebral no atribuible a la prematuridad: infección congénita, malformación cerebral u otra enfermedad de causa genética.

1.3 RECOGIDA DE DATOS

Todos los niños que acuden al Programa de Seguimiento del Hospital Universitario 12 de Octubre se registran en una base de datos del Servicio de Neonatología. En ella se recogen todos los datos obstétricos, clínicos y psicológicos de los pacientes, siguiendo la normativa de la ley de Protección de Datos. Antes de formar parte del Programa de Seguimiento las familias firman un consentimiento informado donde se les explica la utilidad del programa y se les informa sobre la posibilidad de usar los datos médicos y psicológicos con fines de investigación.

Para este estudio los datos se obtuvieron de la base del PS y de la creada específicamente para las variables neuropsicológicas.

3.4. VARIABLES

3.4.1. VARIABLES PERINATALES

Se recogieron la edad gestacional y el peso al nacer.

- **Edad Gestacional:** Duración de la gestación a partir del primer día del último periodo menstrual normal, expresada en semanas completas. La variable de edad gestacional se categorizó en tres grupos siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- Grupo extremo: menor de 28 semanas de gestación.
- Grupo muy prematuro: entre las 28 y 32 semanas de gestación.
- Grupo moderado: entre las 33 y 36 semanas de gestación

- **Peso al Nacer.** Primera medida del peso del feto o del recién nacido. La variable peso al nacer se categorizó según la clasificación de la OMS en tres grupos:

- Grupo extremo: menor de 1.000 g.
- Grupo muy bajo peso: entre 1.000 y 1.499 g.
- Grupo moderado: entre los 1.500 y 2.500 g.

3.4.2. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS

Se recogió el resultado de la ecografía transfontanelar cerebral en el momento del alta del Servicio de Neonatología (tabla 3).

1º	HIV I
2º	HIV II
3º	HIV III
4º	HIV IV
5º	Lesión parenquimatosa
6º	Ventriculomegalia
7º	Infarto Cerebral
8º	LPV
9º	otros

Tabla 3: Lesiones Cerebrales más frecuentes en el niño pretérmino

3.4.3 VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS

Las variables neuropsicológicas que se recogieron fueron las siguientes:

○ Los cocientes de desarrollo e inteligencia (CD/CI) obtenidos de las pruebas psicométricas.

- **Cociente de Desarrollo (CD):** Indicador del desarrollo psicomotor de un niño. Se obtiene dividiendo la edad de desarrollo por la edad cronológica y multiplicando el resultado por cien. La edad de desarrollo es cualquier medida estandarizada de desarrollo que se pone en relación con la edad.

- **Cociente de Inteligencia (CI):** El cociente de inteligencia es un número que resulta de la realización de un test estandarizado para medir las habilidades cognitivas de una persona, inteligencia, en relación con su grupo de edad. Se expresa de forma normalizada para que el CI medio de un grupo de edad sea 100 con una desviación típica de 15 puntos. Todos los test psicométricos siguen la distribución normal, gaussiana.

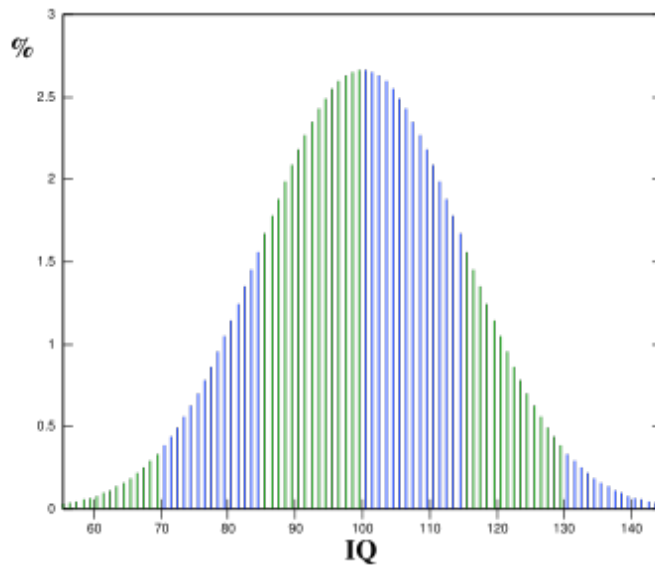


Figura 6 Distribución Gaussiana: Los test de CI se diseñan para dar aproximadamente la distribución normal (también llamada distribución gaussiana). Los colores delimitan una desviación estándar.

- **Perfil Neurocognitivo:**

- Se recogieron las puntuaciones directas de las baterías de los test e ítems principales para transformarlas en puntuaciones normalizadas (puntuaciones típicas).

- Se recogió la puntuación del:

○ **Desarrollo del lenguaje:** clasificado como “normal o alterado” según la puntuación obtenida en los test: considerado “alterado” cuando la puntuación se situaba 2 desviaciones típicas por debajo de la media ($z = -2$).

▪ Los ítems del desarrollo se clasificaron como “superado o no superado”.

○ **Funciones visoperceptivas:** clasificado como “normal o alterado” según la puntuación obtenida en los test: considerado “alterado” cuando la puntuación se situaba 2 desviaciones típicas por debajo de la media ($z = -2$).

▪ Los ítems del desarrollo se clasificaron como “superado o no superado”.

○ **Funciones Ejecutivas: atención e impulsividad/interferencia:** subdividido en dos apartados:

○ **Tipo de Conducta:** “normal, inquieto/impulsivo o dependiente/tranquilo” . Clasificado por el comportamiento en la consulta, centro escolar y entorno familiar.

- **Normal:** No existía una alteración de la conducta.
- **Inquieto/impulsivo:** No presentaban control de impulsos, existían conductas de desinhibición y movimiento hipercinético. Este comportamiento debía darse en los tres contextos: consulta hospitalaria, entorno escolar y entorno familiar.
- **Dependiente/tranquilo:** Falta de iniciativa. Apego excesivo a sus padres/tutores, con síntomas de ansiedad por separación. Ausencia de exploración y participación en el juego.

○ **Función ejecutiva: Control atencional e impulsividad/interferencia:**

- **Trastorno atencional:** Patología TDA si el paciente puntuaba 2 desviaciones por debajo de la media en los test psicométricos que median la capacidad atencional:
 - **Atención visual:** figuras incompletas WPPSI/WISC-R
 - **Atención mantenida:** Claves WPPSI/WISC-R
 - **Atención-Span:** Dígitos WPPSI/WISC-R
- **TDAH-FFEE:** Patología TDAH-FFEE si el paciente puntuaba 2 desviaciones por debajo de la media en los test psicométricos que median la capacidad de interferencia e impulsividad:
 - **Cuestionario de Conners:** Superaban el punto de corte del TDAH en el cuestionario de Conners;
 - **Test de Stroop:** su puntuación se situaba 2 desviaciones típicas por debajo de la media.

3.5. CONSULTA NEUROPSICOLOGÍA

Las citas de los pacientes se tramitaron telefónicamente o por correo ordinario, enviándose una carta con la cita y lugar para la consulta del neurodesarrollo (consulta de neuropsicología). La consulta completa tenía una duración de hora - hora y media que se dividida en 3 partes:

En un primer momento se llevó a cabo una anamnesis detallada para conocer la evolución del niño desde el alta de la Unidad de Neonatología hasta el momento actual. Dentro de ésta se recogió el desarrollo psicomotor del niño y la evolución del lenguaje y de la conducta. También se recogió la adaptación en su centro escolar y el ritmo de aprendizaje, además de anotar las relaciones con los iguales y las habilidades sociales.

La segunda parte de la evaluación se centró en la exploración del niño en la consulta, dotada de juguetes y cuentos para animar al niño a jugar y moverse libremente por ella. En este momento se examinaron los recursos del niño para habituarse y explorar el entorno, así como la respuesta ante la presencia del evaluador. Esta parte se consideró un momento crítico para poder continuar la consulta e iniciar el estudio a través de la batería neuropsicológica.

La tercera parte consistió en la exploración neuropsicológica y psicológica a través de los test psicométricos. El estudio de las funciones neurocognitivas se realizó a través de los test más usados y referenciados en la literatura científica especialmente en población de los niños pretérmino. Todos los test utilizados contaban con baremación en población española.

3.5.1. BATERIA DE TEST PSICOMÉTRICOS

3.5.1.1. ESTUDIO INTELECTUAL

Para el estudio de los cocientes de desarrollo y cocientes de inteligencia se hizo uso de los test más referenciados en ese momento:

En el mismo año 2003 se decidió cambiar la escala de desarrollo Brunet-Lezine por la Escala de Desarrollo Bayley I por sus buenas referencias clínicas y científicas y su uso internacional en población en niños prematuros. Para homogeneizar la muestra se reevaluó a toda la población con esta nueva escala. Este test proporciona una triple base de evaluación del desarrollo relativo del niño en los dos años y medio de su vida. Consta de una escala mental, una escala de motriz y un registro de comportamiento del niño. Tanto el índice del desarrollo mental y motor vienen dados en puntuaciones típicas con la medida establecida en 100 y desviación típica 16.

▪ Para el estudio de los CD y CI a los 4 y 7 años se utilizó la Escala de Inteligencia Wechsler para niños revisada (WPPSI/WISC-III-R). Esta escala está constituida por test verbales y test manipulativos. Las pruebas verbales incluyen ejercicios de información (cultura general y asimilación de experiencias), vocabulario (comprensión y fluidez verbales), aritmética (conceptos cuantitativos, cálculo y razonamiento numéricos), semejanzas (analogías, relaciones conceptuales, pensamiento abstracto y asociación de ideas), comprensión (criterio práctico, interpretación de situaciones sociales y razonamiento lógico) y frases (memoria inmediata y atención concentrada). Las pruebas manipulativas: casa de animales (asociación de imágenes, motricidad y facilidad de lenguaje), figuras incompletas (atención y memoria visual, percepción de detalles), laberintos (percepción visual, concepción de modelos espaciales y destreza motora), dibujo geométrico (habilidad perceptivo-visual y motora) y cubos (percepción visual y reproducción de modelos abstractos). La forma para interpretar los cocientes intelectuales y el perfil de puntuaciones típicas que se obtienen con la administración del WISC-R consta de tres apartados: el primero hace referencia al cociente intelectual total, como resumen global de los resultados obtenidos por un individuo en la prueba. De este test obtenemos la puntuación del cociente intelectual total con la siguiente clasificación: normal (de 90 a 109), normal-alto (de 110 a 119), superior (de 120 a 129), muy superior (mayor o igual a 130), normal-bajo (de 80 a

89), inferior (de 70 a 79) y muy bajo (menor o igual a 69). El segundo paso requiere atender a los cocientes intelectuales verbal y manipulativo, y a sus discrepancias, si las hay. El tercer paso consiste en elaborar hipótesis sobre las habilidades e inhabilidades del sujeto, a partir del perfil de las puntuaciones típicas de los subtests

3.5.1.2. ESTUDIO NEUROCOGNITIVO

3.5.1.2.2. ESTUDIO DEL LENGUAJE

Las funciones lingüísticas se recogieron en una única variable subdivida en dos categorías: "normal" y "alterado". Se consideró "alterado" cuando la puntuación típica se situaba 2 desviaciones por debajo de la media. Para ello se hizo uso de las subáreas del lenguaje expresivo y comprensivo del Inventario del Desarrollo Battelle. El inventario de Desarrollo Battelle se trata de una batería para evaluar las habilidades fundamentales del desarrollo en niños comprendidos entre el nacimiento y los ocho años, su aplicación es individual y está tipificada. Es un inventario bastante completo en cuanto a los procedimientos para la obtención de datos, ya que además de utilizar la observación, usa el examen estructurado y también recoge información de personas relevantes en la vida del niño. Su forma de aplicación y puntuación poseen mayor objetividad y rigor que los utilizados en la mayoría de los inventarios de desarrollo. Los ítems se presentan en un formato normalizado que especifica la conducta que se va a evaluar, los materiales necesarios, los procedimientos de administración y los criterios para puntuar la respuesta.

3.5.1.2.2 ESTUDIO DE LAS HABILIDADES VISOPERCEPTIVAS

Para el estudio de las funciones visoperceptivas se utilizó el Test Gestáltico visomotor de Bender para los niños con edades comprendidas entre los 4 y 7 años de edad. Para los niños más pequeños se hizo uso del área motriz fina y visual del Inventario de Desarrollo Battelle.

Test Gestáltico visomotor de Bender: consiste en copiar 9 tarjetas con dibujos abstractos. Es relativamente sencillo, rápido, fiable y fácil de aplicar. Ha sido estandarizado

para edades comprendidas entre los 4-10 años. Es un test de integración visomotriz, proceso más complejo que la percepción visual o la coordinación motriz por separado. La puntuación total registra los errores en la copia de las tarjetas. Una puntuación elevada indica una realización pobre del test. La puntuación total se interpreta en términos de edad mental y edad cronológica.

3.5.1.2.3. ESTUDIO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS: ATENCIÓN E IMPULSIVIDAD/INTERFERENCIA

El primer punto que se recogió fue el tipo de conducta, clasificado mediante la recogida de información a través de los padres y profesores, así como la exploración en consulta. Se consideró inquieto e impulsivo cuando cumplía 2 criterios: el primero, no mostraba un control de impulsos, había muestras de desinhibición y una conducta hiperkinética y el segundo, que este comportamiento debía darse en tres contextos: en la consulta, en el entorno escolar y en el entorno familiar. Se incluyó dentro del tipo de conducta el comportamiento tranquilo y dependiente siguiendo un criterio clínico: falta de iniciativa, apego excesivo a sus padres, síntomas de ansiedad por separación, falta de exploración de la consulta y falta de participación en el juego.

El diagnóstico de déficit atencional llegó cuando se le puso una tarea en la que debía poner en funcionamiento su atención mantenida (Subprueba claves del WPPSI/WISC-R) , su capacidad de retención (SPAN, subprueba de dígitos del WPPSI/WISC-R) y su atención visual (figuras incompletas del WPPSI/WISC-R).

El diagnóstico de TDAH-FFEE (atención e impulsividad/interferencia) se consideró cuando superaba el punto de corte en el Cuestionario abreviado de Conners y además obtenía una puntuación de 2 desviaciones típicas por debajo de la media en las Test de colores y palabras, STROOP.

El Cuestionario abreviado de Conners para el despistaje del Trastorno por Déficit de atención e Hiperactividad fue rellenado por los padres. Este cuestionario valora en 10 ítems conductas de impulsividad, déficit de atención e hiperactividad, otorgando puntuaciones del 0 al 3 en cada una de ellas. Cuando la puntuación total del test es igual o superior a 12 puntos se considera patológico.

Test de Colores y Palabras, STROOP (C.J. Golden) para evaluar los efectos de la interferencia en el niño y su capacidad de control atencional. La prueba consiste en tres tareas lectura de palabras, denominación de colores y una última tarea de interferencia. La sencillez de los estímulos y su breve tiempo de aplicación permiten usar esta prueba en casos muy diversos independientemente del nivel cultural del niño.

3.5.1.3 HITOS MADURATIVOS: SCREENING DEL INVENTARIO DEL DESARROLLO BATTELLE.

La prueba Screening se creó para determinar las áreas en las que se precisa una evaluación completa del funcionamiento del niño. Esta prueba es un apoyo más para la exploración del paciente ya que puede detectar qué áreas tiene un alto riesgo de presentar una alteración o disfunción.

Se hizo uso de esta escala como apoyo a las valoraciones del lenguaje, de las funciones visoperceptivas y de las conductas. Se pasó al niño los ítems principales de estas 3 áreas según la edad de niño, 2, 4 ó 7 años. Cada ítem se puntúa con 0, 1 ó 2 puntos para posteriormente sumar todos los puntos alcanzados. El criterio para puntuar es el siguiente: 2 puntos (el niño responde de acuerdo al criterio establecido), 1 punto (el niño intenta realizar lo indicado en el ítem pero no consigue alcanzar totalmente el criterio establecido), 0 puntos (el niño no puede o no quiere intentar un ítem o la respuesta es una aproximación extremadamente pobre a la conducta deseada). Las puntuaciones directas se convierten en puntuaciones normalizadas en las que se considera que 1 desviación típica como un déficit en el área y 2 desviaciones típicas como alteración o disfunción de la misma.

ÁREA DEL LENGUAJE

Los ítems principales de esta área utilizados a los 2, 4 y 7 años de edad son los reflejados en la siguientes tablas 4-5:

	L. Expresivo	L. Comprensivo
2 años de edad	Utiliza los pronombres: yo, tu y mi	Comprende conceptos: dentro, fuera, encima, delante, detrás.
4 años de edad	Frases de 5-8 palabras	Comprende el plural
7 años de edad	Define Palabras	Comprende conceptos: dulce, duro y brillante

Tabla 4: Ítems madurativos del Lenguaje

ÁREA VISOPERCEPTIVA

	Visopercepción
2 años de edad	Pinta sobre el papel
4 años de edad	Copia un cuadrado
7 años de edad	Sabe leer y escribir

Tabla 5: Ítems madurativos Visoperceptivos

El estudio de las funciones visoperceptivas a los 7 años de edad se recogió la información sobre los procesos lectoescritores, teniendo en cuenta el ritmo escolar del centro donde acudían. Este dato se consideró por ser el aprendizaje lectoescritor el

funcionamiento más alto de las funciones visoperceptivas. Es en esta edad donde se diagnostican los trastornos de aprendizaje más comunes: dislexia, discalculia y/o disgrafía.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se han descrito en frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación típica o percentiles). Para analizar la asociación entre las variables cualitativas del estudio se ha utilizado el test Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher en el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20%. Se ha utilizado la prueba t de Student para muestras independientes en la comparación de los valores medios, cuando el número de grupos a comparar fuese mayor se ha realizado el ANOVA. Las alternativas no paramétricas utilizadas, en el caso de no ser conveniente la utilización de las anteriores, han sido la prueba de U de Mann-Whitney (para dos grupos) o la prueba H de Kruskal Wallis (para más de dos grupos). Los valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 15.0 para Windows.

IV. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1.DATOS DEMOGRÁFICOS

En el Programa de Seguimiento de Prematuros se registraron 533 niños nacidos entre los años 2003 y 2008 inclusive, pero solamente fueron 138 niños los incluidos por haber acudido a la consulta de neuropsicología en al menos dos de los tres puntos de corte (revisión de los 2 años de edad corregida, de los 4 y de los 7 años).

De los 138 pacientes, 92 niños (66,7%) acudieron a las 3 revisiones mientras que 46 niños (33,3%) solamente a 2 de ellas.

La muestra se compone de 82 niños (59,4%) y 53 niñas (38,4%).

4.2.DATOS PERINATALES

Se clasificó a los 138 niños por su edad gestacional y peso al nacer (tabla 6):

- 73 tuvieron peso adecuado a la edad gestacional.
- 31 niños tuvieron un peso al nacer inferior a su edad gestacional
- 25 niños tuvieron un peso al nacer superior a su edad gestacional

EG	PN: N-%				Total
	Sin datos	< 1.000g	1.000-1.499g	1.500-2.500g	
Sin datos	6(4,35%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	6 (100%)
<28 semanas	1 (0,7%)	28 (20,3%)	3 (2,17%)	1 (0,7%)	32(100%)
28-32 semanas	0(0,0%)	12 (8,7%)	15(10,9%)	21(15,2%)	49(100%)
< 37 semanas	2 (1,4%)	5(3,6%)	14(10,1%)	30(21,7%)	51(100%)
Total	9 (6,5%)	45(32,6%)	33(23,2%)	52(37,7%)	138(100%)

Tabla 6: Correlación entre la edad gestacional y el peso al nacer.

- Se conocía la edad gestacional en 132 niños (95,6%) y el peso al nacimiento en 129 niños (93,5%).

4.3. DATOS NEURORRADIOLÓGICOS

- En 137 pacientes (99,3%) se obtuvo la información de la ecografía transfontanelar cerebral al alta. Se registraron 41 niños (29,9%) con lesión cerebral, y en 30 de ellos (73,2%) coexistió más de una lesión.

- La lesión cerebral más frecuente fue la lesión parenquimatosa, objetivada en 22 pacientes (53,6%) (tabla 7).

Número de pacientes (%)	Lesión cerebral
22 (53,6)	Lesión parenquimatosa
17 (41,5)	Ventriculomegalia
15 (36,6)	HIV I
4 (9,7)	HIV III
2 (4,9)	HIV II
2 (4,9)	LPV
9 (22)	Otro tipo de lesión

Tabla 7: Tipo y frecuencia de lesión cerebral en los niños pretérmino

- Los otros tipos de lesión cerebral fueron: atrofia cerebral (4 niños), infarto cerebral (1 niño), hipoplasia cerebelosa (1 niño), afectación de los ganglios basales (1 niño), hemorragia subendimaria derecha (1 niño) y aumento del espacio extraaxial (1 niño, 2,43%).

4.4. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La asistencia a la evaluación neuropsicológica a los 2, 4 y 7 años no fue homogénea en los grupos (Tabla 8), aunque destaca una menor adherencia a la evaluación "intermedia", que corresponde a los 4 años (acudieron 68.7-80.4% de los pacientes).

Edad Gestacional	Revisiones PS	Número de sujetos:N-%
< 28 semanas (n=33)	2	32 (97%)
	4	25 (75,7%)
	7	30 (90,9%)
28-32 semanas (n=48)	2	46 (95,8%)
	4	33 (68,7%)
	7	45 (93,7%)
33-36 semanas (n=51)	2	51 (100%)
	4	41 (80,4%)
	7	48 (94,1%)

Tabla 8: porcentaje de niños que acudieron a las consultas de neuropsicología en el Programa de Seguimiento agrupados por Edad Gestacional.

Peso al Nacer	Revisiones PS	Número de sujetos:N-%
< 1.000g	2	44 (97,8%)
(n=45)	4	35 (77,8%)
	7	42 (93,3%)
1.000-1.499g	2	30 (93,8%)
(n=32)	4	25 (78,1%)
	7	30 (93,7%)
1.500-2.500g	2	52 (100%)
(n=52)	4	38 (73%)
	7	48 (92,3%)

Tabla 9: porcentaje de niños que acudieron a las consultas de neuropsicología en el Programa de Seguimiento agrupados por Peso al Nacer.

4.5 DESARROLLO INTELECTUAL EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE

- La media del CD a los 2 años de edad corregida fue 92,6,
 - La media del CD a los 4 años de edad fue de 96,6 y,
 - La media del CI a los 7 años de edad fue de 97,3.
- Las medias de los CD/CI en los tres puntos de corte se situaron dentro de lo normal según la media y desviación típica del test psicométrico (Escala Bayley para los 2 años de edad ,X=100, DT=116; WIPPSI/Wisc-R para los 4 y 7 años de edad, X=100, DT=15).

1º PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 2 AÑOS DE EDAD**EDAD GESTACIONAL**

- El análisis de la edad gestacional y el Índice Desarrollo Mental mostró una tendencia probabilística de disminuir el CD a medida que disminuía la edad gestacional. ($P < 0.054$).

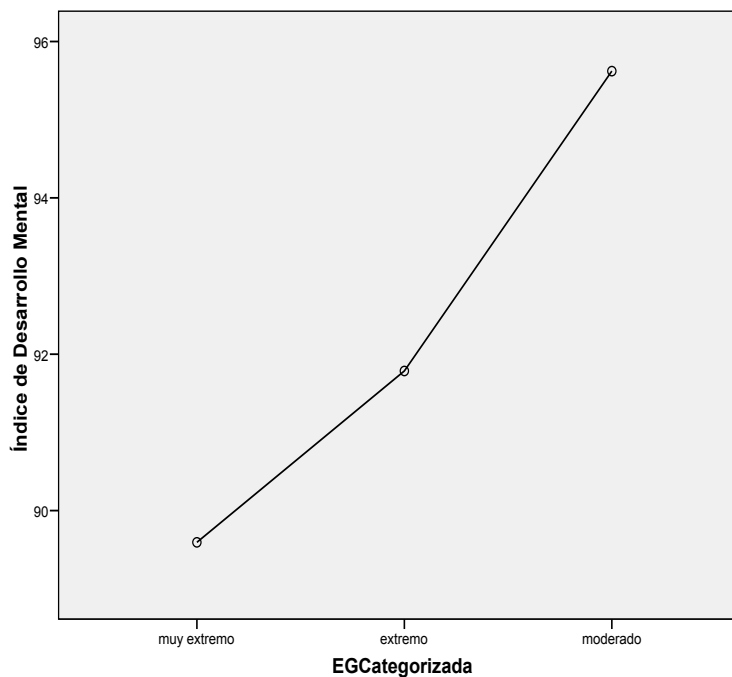


Gráfico 2: Índice de Desarrollo Mental a los 2 años de edad según la Edad Gestacional

- La mayor diferencia intergrupo se producía entre los niños nacidos con una edad gestacional < 28 semanas que obtuvieron una media de sus cocientes de desarrollo de 87,09 a diferencia de los nacidos entre las semanas 32-36 de gestación que obtuvieron un media en su capacidad cognitiva de 96,65. El grupo de los muy prematuros (28-32 semanas) se situó en una media de 92,46 en los CD (tabla 10).

EG/EDAD	CD/CI
< 28 SEMANAS	87,09
28-32 SEMANAS	92,46
33-36 SEMANAS	96,65

Tabla 10: medias de los CD/CI por grupos de Edad Gestacional

PESO AL NACER

- El análisis de la edad gestacional y el IDMental mostró una tendencia probabilística de obtener menores cocientes de desarrollo a medida que disminuía el peso al nacer ($P < 0.056$).

- La mayor diferencia inter-grupo se producía entre los niños nacidos con un peso al nacer $< 1.000g$ que obtuvieron como media de sus cocientes de desarrollo de 87,53 a diferencia de los nacidos con un peso $< 2.500 g$ que obtuvieron un media en su capacidad cognitiva de 97,37. El grupo de los muy bajo peso al nacer que se situó en una media de 91,77 en los CD.

PN/EDAD	CD/CI
< 1.000g	87,93
1.000 – 1.499g	91,77
1.500-2.500g	97,37

Tabla 11: medias de los CD/CI a los 2 años de edad por grupos de Peso al Nacer

2° PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 4 AÑOS DE EDAD**EDAD GESTACIONAL**

- EL CD es menor a medida que disminuye la edad gestacional, pero no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0,091$). (Tabla 12)

EG/EDAD	CD
< 28 SEMANAS	91,92
28-32 SEMANAS	96,09
33-36 SEMANAS	99,78

Tabla 12: medias de los CD/CI a los 4 años de edad por grupos de Edad Gestacional

PESO AL NACER

- EL CD es menor a medida que disminuye el peso al nacer al igual que ocurre con la edad gestacional, sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas intergrupo ($p < 0,257$) (Tabla 13).

PN/EDAD	4 AÑOS DE EDAD
< 1000g	91,37
1000 – 1499g	97,16
1500-2500g	100,92

Tabla 13: medias de los CD/CI a los 4 años de edad por grupos de Peso al Nacer

3° PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 7 AÑOS DE EDAD

EDAD GESTACIONAL

- El análisis de la edad gestacional y el CI fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Lo que indicó una disminución de la capacidad cognitiva global a medida que disminuía la edad gestacional.

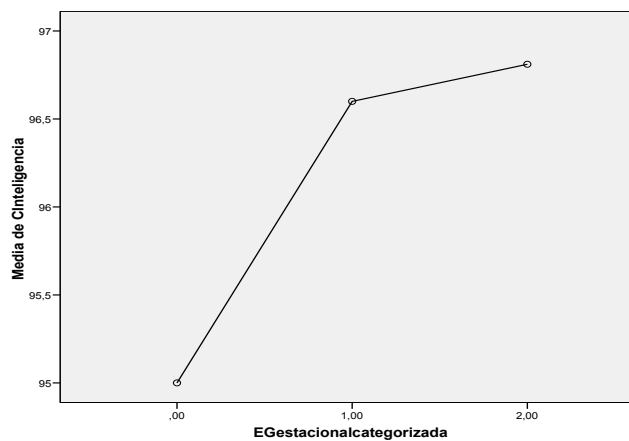


Gráfico 3: CI a los 7 años de edad según la EG

- La mayor diferencia intergrupo se producía entre los niños nacidos con una edad gestacional < 28 semanas de gestación que obtuvieron una media de sus cocientes de desarrollo de 92,17 . Sin embargo los nacidos entre las semanas 33-36 de gestación y el los nacidos entre las 28-32 semanas obtuvieron una media en su capacidad cognitiva similar, 99,33 y 98,82 respectivamente.

EG/EDAD	7 AÑOS DE EDAD
< 28 SEMANAS	92,17
28-32 SEMANAS	98,82
33-36 SEMANAS	99,33

Tabla 14: medias de los CD/CI a los 7 años de edad por grupos de Edad Gestacional

PESO AL NACER

- El análisis del peso al nacer y el CI mostró una diferencia significativa ($p < 0,05$) intergrupo, a medida que disminuía el peso al nacer disminuía los CI.

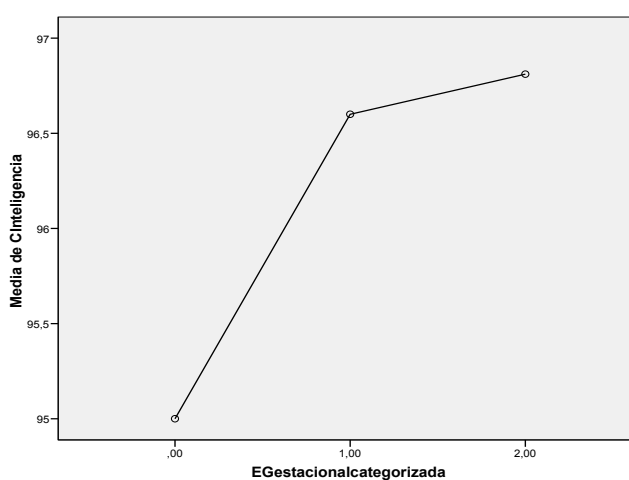


Gráfico 4: CI a los 7 años de edad según el PN

- La mayor diferencia intergrupo se producía entre los niños nacidos con un peso al nacer $< 1.000g$ que obtuvieron como media de sus cocientes de desarrollo de 91,21 a diferencia de los nacidos con un peso $< 2.500 g$ que obtuvieron un media en su capacidad

cognitiva de 101,25. El grupo de los muy bajo peso (1.000-1.499g) se situó en una media de 99,17 en los CD/CI (tabla 15).

PN/EDAD	7 AÑOS DE EDAD
< 1.000g	91,21
1.000 – 1.499g	99,17
1.500-2.500g	101,25

Tabla 15: medias de los CD/CI a los 7 años de edad por grupos de Peso al Nacer

4.6. DESARROLLO NEUROCOGNITIVO EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE

4.6.1. EL DESARROLLO DEL LENGUAJE

- El número de niños que se valoró en cada una de las revisiones fue: 110 niños a los 2 años (79,7%), 95 niños a los 4 años (68,8%) y 105 niños a los 7 años (76%) (tabla 16).

- No hubo diferencias significativas entre los resultados de los test en los 3 puntos de corte ($p < 0,1$). En todas las revisiones hubo un mayor porcentaje de niños con alteración del lenguaje que sin ella y a los 7 años este número aumentó.

	Normal: N/%	Alterado: N/%
RV: 2 años	40 (36,3)	70 (63,6)
RV: 4 años	28(29,4)	67(70,5)
RV: 7 años	29 (27,6)	76(72,3)

Tabla 16: Porcentajes de niños con alteración del lenguaje en los 2,4 y 7 años

- El análisis de los ítems del desarrollo del lenguaje “utiliza pronombres y comprende conceptos” a los 2 años; “dice frases de 5 a 8 palabras” y “comprende el plural” a los 4 años; y “define palabras y comprende conceptos como dulce, duro y brillante” a los 7 años arrojó los mismo valores, con un mejor rendimiento a los 7 años de edad (tabla 17).

	Lenguaje Expresivo:N/%		Lenguaje Comprensivo: N/%	
	SI	NO	SI	NO
RV: 2 años	45(43,1)	59(56,9)	45(43,1)	59(56,9)
RV: 4 años	27 (28)	68(72)	19(20)	76(80)
RV: 7 años	15 (13,8)	95(86,2)	22(19,8)	88(80,2)

Tabla 17: Desarrollo de los ítem madurativos de lenguaje a los 2,4 y 7años

1° PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 2 AÑOS DE EDAD

EDAD GESTACIONAL

- El análisis comparativo de los 3 grupos en relación con el desarrollo del lenguaje mostró una diferencia significativa ($p < 0,042$), en la que se observó que a medida que disminuía la edad gestacional empeoraba el rendimiento en el lenguaje (tabla 18).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 28 semanas	5(20%)	20 (80%)	25 (100%)
28-32 semanas	15 (37,5%)	25 (62,5%)	40 (100%)
33-36 semanas	20 (44,4%)	25(55,6%)	45 (100%)
Total	40 (36,3%)	70(63,6%)	110 (100%)

Tabla 18: Desarrollo del lenguaje según la edad gestacional a los 2 años de edad

•En el estudio de los Items madurativos del lenguaje “utiliza pronombres y comprende conceptos” en relación con la edad gestacional obtuvimos que los niños considerados muy prematuros (28-32 semanas.) fueron los que peor resultado obtuvieron. Siendo el grupo de los moderados (33-36 semanas.) los que mejoraron en su rendimiento (tabla 19).

	EG					
	< 28		28-32 SEMANAS		33-37 SEMANAS	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.V.EXPRESIVO	15,2%	84.8%	8,9%	91.1%	18,9%	81.1%
I.V. COMPRENSIVO	10%	90%	9.3%	90.7%	18.7%	81.3%

Tabla 19: Desarrollo del Ítem del lenguaje según EG a los 2 años de edad

PESO AL NACER

• El análisis comparativo de los 3 grupos en relación con el desarrollo del lenguaje no objetivó diferencias significativas ($p < 0,063$), aunque sí que se vio una tendencia a mostrar mayor alteración del lenguaje a medida que disminuía el peso al nacer (tabla 20).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 1.000g	13(35,2%)	23(64,8%)	36 (100%)
1.000-1.499g	12 (39,5%)	18 (60,5%)	30 (100%)
1.500-2.500g	18(41,4%)	26(58,6%)	44 (100%)
Total	43(39,09%)	67(60,9%)	110 (100%)

Tabla 20: Desarrollo del lenguaje según el PN a los 2 años

• En el estudio de los ítems madurativos del lenguaje en relación con el peso al nacer obtuvimos que a pesar de no haber diferencias significativas, a medida que disminuía el peso al nacer había se elevaba el número de niños que no superaban el ítems (tabla 21).

	PN					
	<1.000g		1.000-1.499g		1.500-2.500g	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.V.EXPRESIVO	8,9%	91.1%	15,2%	84.8%	18,9%	81.1%
I.V. COMPRENSIVO	9.3%	90.7%	10%	90%	18.7%	81.3%

Tabla 21: Desarrollo del ítem del lenguaje por el peso al nacer a los 2 años de edad

2º PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 4 AÑOS DE EDAD**EDAD GESTACIONAL**

• El análisis comparativo de los 3 grupos divididos por la edad gestacional en relación con el desarrollo del lenguaje a los 4 años no arrojó diferencias significativas ($p < 0,91$), aunque continuaba la tendencia de empeorar los resultados a medida que disminuía la edad gestacional (Tabla 22).

	Normal: N-%	Alterado: N-%	Total
< 28 semanas	8(36,37%)	13(63,63%)	22 (100%)
28-32 semanas	9(26,47%)	25(73,53%)	34 (100%)
33-36 semanas	11(28,21%)	29(71,79%)	39 (100%)
Total	28(29,5%)	67(70,5%)	95 (100%)

Tabla 22: Desarrollo del lenguaje por edad gestacional a los 4 años

• En el estudio de los ítems madurativos del lenguaje “dice frases y comprende el plural” en relación con la edad gestacional obtuvimos que el grupo de 28-32 semanas fueron los que tuvieron más niños que no superaron los ítems verbales (tabla 23).

	EG					
	< 28		28-32 semanas		33-36 semanas	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.V. EXPRESIVO	21%	79%	6 %	94%	18,9%	81.1%
I.V. COMPRENSIVO	35%	65%	10,3 %	89.7%	20,7%	79.3%

Tabla 23: Desarrollo del item del lenguaje por edad gestacional a los 4 años

PESO AL NACER

• El análisis comparativo de los 3 grupos clasificados por el peso al nacer en relación con el desarrollo del lenguaje no señaló diferencias significativas ($p < 0,063$), aunque la tendencia fue que los niños con mayor peso al nacer sufrían más alteraciones del lenguaje (tabla 24).

	Normal: N-%	Alterado: N-%	Total
< 1.000g	8(38,71%)	14(61,29%)	22 (100%)
1.000-1.499g	10(30%)	14 (70%)	34 (100%)
1.500-2.500g	8(20,49%)	31(79,41%)	39 (100%)
Total	26(27,3%)	69(72,7%)	95 (100%)

Tabla 24: Desarrollo del lenguaje por peso al nacer a los 4 años

• En el estudio de los ítems madurativos del lenguaje en relación con el peso al nacer obtuvimos que los niños más pequeños fueron los que mejor desarrollo del lenguaje tuvieron respecto a los otros dos (tabla 25).

	PN					
	< 1.000		1.000-1.499g		1.500-2.500g	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.V.EXPRESIVO	21%	79%	6 %	94%	18,9%	81.1%
I.V. COMPRENSIVO	35%	65%	10,3 %	89.7%	20,7%	79.3%

Tabla 25: Desarrollo del ítem del lenguaje por peso al nacer a los 4 años

3° PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 7 AÑOS DE EDAD

EDAD GESTACIONAL

• El análisis comparativo de los 3 grupos clasificados por la edad gestacional en relación con el desarrollo del lenguaje mostró una diferencia significativa ($p < 0,042$), en la que indicaba que a medida que disminuía la edad gestacional había mayor proporción de niños con alteración en el desarrollo del lenguaje (tabla 26).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 28 semanas	4(16%)	21(84%)	25(100%)
28-32 semanas	12(29%)	27(71%)	38(100%)
33-36 semanas	17(36,4%)	28(63,6%)	44(100%)
Total	33(27,6%)	76(72,4%)	105 (100%)

Tabla 26: Desarrollo del lenguaje por edad gestacional a los 7 años

• En el estudio de los ítems madurativos del lenguaje “ define palabras y comprende conceptos: dulce, duro y brillante” en relación con la edad gestacional obtuvimos la misma tendencia de obtener mayor proporción de niños sin superar el ítem a medida que disminuía la edad gestacional (tabla 27).

	EG					
	< 28		28-32 SEMANAS		33-36 SEMANAS	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.V. EXPRESIVO	32%	68%	39%	61%	43%	57%
I.V. COMPRENSIVO	38%	62%	41%	17%	48%	69%

Tabla 27: Desarrollo del ítem de lenguaje por edad gestacional a los 7 años

PESO AL NACER

• El análisis comparativo de los 3 grupos clasificados por el peso al nacer en relación con el desarrollo del lenguaje mostró una diferencia significativa ($p < 0,04$), indicando un peor rendimiento en el desarrollo del lenguaje a medida que disminuía el peso al nacer (tabla 28).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 1.000g	4(17,5%)	30(82,5%)	34(100%)
1.000-1.499g	7(23,3%)	23 (76,7%)	30(100%)
1.500-2.500g	16(41,1%)	24(58,8%)	40(100%)
Total	27(25,7%)	77(74,3%)	105 (100%)

Tabla 28:Desarrollo del lenguaje por peso al nacer a los 7 años

• En el estudio de los ítems madurativos del lenguaje en relación con el peso al nacer obtuvimos la misma línea de obtener mayor proporción de niños que no superaban el ítem a medida que disminuí el peso al nacer (tabla 29).

	PN					
	< 1.000g.		1.000-1.499 g.		1.500-2.500g	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.V.EXPRESIVO	32%	68%	39%	61%	43%	57%
I.V.COMPRESIVO	31%	69%	39%	61%	48%	52%

Tabla 29: Desarrollo del ítem de lenguaje por peso al nacer a los 7 años

4.6.2 LAS FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS

- El número de niños que se valoró en cada una de las revisiones fue 138 niños a los 2 años (100%), 132 niños a los 4 años (95,7%) y 135 niños a los 7 años (97,8%) (tabla 30).

- Hubo una diferencias significativa ($p < 0,001$) entre los tres momentos de valoración que indicó un aumento del número de niños con alteración en las funciones visoperceptivas a los 2 y 7 años, siendo ésta última el que mayor número de niños mostraron una alteración de esta área.

	Normal:N/%	Alterado: N/%
RV: 2 años	35(25,6)	103(74,4)
RV: 4 años	63(48)	69(52)
RV: 7 años	24(17,6)	111(82,3)

Tabla 30: Desarrollo de las habilidades visoperceptivas a los 2,4 y 7 años

- El análisis de los hitos del desarrollo visoperceptivo “pinta sobre un papel” a los 2 años, “es capaz de copiar un cuadrado” a los 4 años y “lee y escribe” a los 7 años arrojó los mismo valores, en ninguno hubo mayoría en la superación del ítem (tabla 31).

	Item visoperceptivo	
	SI: N/%	NO: N/%
RV: 2 años	24% (21 niños)	76% (114 niños)
RV: 4 años	49% (65 niños)	51% (67 niños)
RV: 7 años	20 % (27 niños)	80% (108 niños)

Tabla 31: Desarrollo del ítem visoperceptivo a los 2,4 y 7 años

1º PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 2 AÑOS DE EDAD

EDAD GESTACIONAL

- El análisis comparativo de los 3 grupos de edad gestacional en relación con el desarrollo visoperceptivo no señaló diferencias significativas ($p < 0,072$). El grupo de 28-32 semanas mostraba la proporción más elevada (82%) de niños con alteración (tabla 32).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 28 semanas	11(27%)	29(73%)	40 (100%)
28-32 semanas	39(18%)	39(82%)	48 (100%)
33-36 semanas	15(29%)	35(71%)	50 (100%)
Total	65(27,3%)	103(72,7%)	138 (100%)

Tabla 32: Desarrollo de las habilidades visoperceptivas por edad gestacional a los 2 años

• En el estudio de ítem visopercepción “pinta sobre un papel” en relación con la edad gestacional obtuvimos que, a pesar de no haber diferencias significativas entre los 3 grupos, el grupo de 28-32 semanas fue el mayor proporción (93%) de niños no superaron el ítem (tabla 33).

	EG					
	< 28		28-32 s.		33-36 s.	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I. VISOPERCEPTIVO	13.3%	86.7%	7%	93%	26.2%	73.8%

Tabla 33: Desarrollo del ítem visoperceptivo por edad gestacional a los 2 años

PESO AL NACER

•El análisis comparativo de los 3 grupos de peso al nacer en relación con el desarrollo visoperceptivo no indicó una diferencia significativa ($p < 0,072$), aunque es el grupo de 1.000-1.499g los que mayor proporción de niños no superaron el ítem(82%) (tabla 34).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 1.000g	11(27%)	29(73%)	40 (100%)
1.000-1.499g	39(18%)	39(82%)	48(100%)
1.500-2.500g	15(29%)	35(71%)	50(100%)
Total	65(27,3%)	103(72,7%)	138 (100%)

Tabla 34:Desarrollo de las habilidades visoperceptivas por peso al nacer a los 2 años

•En el estudio del ítem madurativos de las habilidades visoperceptivas en relación con el peso al nacer obtuvimos que los tres grupos obtuvieron resultados similares sin haber diferencias significativas entre ellos (tabla 35).

	PN					
	< 1.000g.		1.000-1.499g.		1.500-2.500g.	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.VISOPERCEPTIVO	11,11%	86,7%	15,6%	84,4%	11,5%	88,5%

Tabla 35: Desarrollo del ítem visoperceptivo por peso al nacer a los 2 años

2º PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 4 AÑOS DE EDAD**EDAD GESTACIONAL**

• El análisis comparativo de los 3 grupos en relación con el desarrollo visoperceptivo mostró una diferencia significativa ($p < 0,041$), con un mayor número de niños con alteraciones visoperceptivas a medida que disminuye la EG (tabla 36).

	Normal: N-%	Alterado: N-%	Total
< 28 semanas	13(37%)	23(63%)	36 (100%)
28-32 semanas	19(41%)	27(59%)	46(100%)
33-36 semanas	24(48%)	26(52%)	50(100%)
Total	56(42,2%)	76(57,8%)	132 (100%)

Tabla 36: Desarrollo de las habilidades visoperceptivas por edad gestacional a los 4 años

• En el estudio del ítem visoperceptivo “copia un cuadrado” en relación con la edad gestacional obtuvimos que también el grupo de prematuros extremos (< 28 semanas) tenían peores resultados (tabla 37).

	EG					
	< 28 s.		28-32s.		33-36s.	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.VISOPERCEPTIVO	38%	62%	41%	59%	49%	51%

Tabla 37: Desarrollo del ítem visoperceptivo por edad gestacional a los 4 años

PESO AL NACER

• El análisis comparativo de los 3 grupos clasificados por el peso al nacer en relación con el desarrollo visoperceptivo señaló una tendencia significativa ($p < 0,069$) donde el grupo de los más pequeños (<1.000g) obtenían peores resultados (tabla 38).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 1.000g	12(25,6%)	33(74,4%)	45 (100%)
1.000-1.499g	11(34,4%)	21(65,6%)	32(100%)
1.500-2.500g	16(30,6%)	36(69,4%)	52(100%)
Total	39(30,2%)	90(69,8%)	129 (100%)

Tabla 38: Desarrollo de las habilidades visoperceptivas por peso al nacer a los 4 años

• En el estudio de los ítems madurativos de las habilidades visoperceptivas en relación con el peso al nacer se observó la misma tendencia de que a menor peso al nacer peores resultados (tabla 39).

	PN					
	< 1.000g.		1.000-1.499g.		1.500-2.500g	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.VISOPERCEPTIVO	25,6%	74,4%	34,4%	65,6%	30,6%	69,4%

Tabla 39: Desarrollo del ítem visoperceptivo por peso al nacer a los 4 años

3° PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 7 AÑOS DE EDAD

EDAD GESTACIONAL

• El análisis comparativo de los 3 grupos clasificados por la edad gestacional en relación con el desarrollo visoperceptivo señaló una diferencia significativa ($p < 0,03$) que indicaba que a medida que disminuía la EG había un empeoramiento en el desarrollo de las habilidades visoperceptivas (tabla 40).

	Normal: N-%	Alterado: N-%	Total
< 28 semanas	6(17%)	29(83%)	35 (100%)
28-32 semanas	10(21%)	38(79%)	48(100%)
33-36 semanas	22(42%)	30(58%)	52(100%)
Total	38(28,1%)	97(71,9%)	135 (100%)

Tabla 40: Desarrollo de las habilidades visoperceptivas por edad gestacional a los 7 años

• En el estudio de los ítems madurativos de las habilidades visoperceptivas en relación con la edad gestacional obtuvimos los mismos resultados de haber diferencias entre los 3 grupos indicando un empeoramiento a medida que disminuía la EG (tabla 41).

	EG					
	< 28		28-32s.		33-36s.	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.VISOPERCEPTIVO	12%	88%	15%	85%	31%	79%

Tabla 41: Desarrollo del ítem visoperceptivo por edad gestacional a los 7 años

PESO AL NACER

• El análisis comparativo de los 3 grupos clasificados por el peso al nacer en relación con el desarrollo visoperceptivo señaló una diferencia significativa ($p < 0,029$), mostrando un empeoramiento a medida que disminuía el peso al nacer (tabla 42).

	Normal:N-%	Alterado: N-%	Total
< 1.000g	13(28,9%)	32(71,1%)	45 (100%)
1.000-1.499g	14(45%)	17(54,9%)	31(100%)
1.500-2.500g	28(54,8%)	23(45,1%)	51(100%)
Total	55(54,9%)	72(45,1%)	127 (100%)

Tabla 42: Desarrollo de las habilidades visoperceptivas por peso al nacer a los 7 años

• En el estudio del ítem visoperceptivo “lee y escribe” en relación con el peso al nacer obtuvimos diferencias significativas que mostraban la misma dirección de cuanto más bajo peso al nacer peor rendimiento en las funciones visoperceptivas (tabla 43).

	PN					
	< 1.000g.		1.000-1.499g		1.500-2.500g	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I.VISOPERCEPTIVO	26,7%	73,3%	51,6%	48,4%	51%	49%

Tabla 43: Desarrollo del ítem visoperceptivo por peso al nacer a los 7 años

4.6.3 LAS FUNCIONES EJECUTIVAS: ATENCIÓN E IMPULSIVIDAD/INTERFERENCIA

El número de niños que se valoró en cada una de las revisiones fue 118 niños a los 2 años(85,5%), 101 niños a los 4 años (73,2%) y 110 niños a los 7 años (79,7%) (tabla 44).

- En los 3 puntos de corte hubo un mayor porcentaje de niños que presentaron una alteración en el control de la impulsividad e interferencia.

	Normal	Impulsividad/interf.	Dependiente
RV: 2 años	49,1% (58 niños)	33,90% (40 niños)	16,95% (20 niños)
RV: 4 años	46,5% (47 niños)	31,68% (32 niños)	21,78% (22 niños)
RV: 7 años	45,4% (50 niños)	36,36% (40 niños)	18,18% (20 niños)

Tabla 44: Desarrollo de la conducta a los 2,4 y 7 años

- Respecto al TDAH con afectación de las FFEE: impulsividad e interferencia solamente a los 7 años hubo un predominio de esta patología.

- Finalmente se muestra que a los 4 años hubo un predominio del TDA y a los 7 años del TDAH-FFEE (impulsividad e interferencia) (tabla 45).

- RV	DESARROLLO CONDUCTA : N-%			
	TDA	Normal	TDAH-FFEE	Normal
4 años	79(78,6%)	22 (21,4%)	8(7,2%)	93(92,8%)
7 años	68 (62,1%)	42(37,9%)	85(77,4%)	25(22,6%)

Tabla 45: Porcentaje de niños con patología TDA y TDAH-FFEE a los 4 y 7 años

1º PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 2 AÑOS DE EDAD

EDAD GESTACIONAL

▪ El análisis entre los 3 grupos de edad gestacional no mostró diferencias significativas ($p < 0.13$), aunque el grupo de los moderados (33-36 semanas) mostró mayor alteración de la conducta, siendo el comportamiento “inquieto e impulsivo” el predominante (tabla 46).

	Normal	Inquieto Impulsivo	Dependiente Tranquilo	Total
<28 s.	9 (31,0%)	13 (44,8%)	7(24,1%)	29(100%)
28-32 s.	15 (35,7%)	20(47,6%)	7(16,6%)	42(100%)
33-36 s.	15(32,6%)	25(54,3%)	6 (13%)	46(100%)
Total	39(33,3%)	58(45,6%)	20(17%)	117(100%)

Tabla 46: Desarrollo de la conducta por la edad gestacional a los 2 años

PESO AL NACER

▪ La comparación entre los 3 grupos clasificados por el peso al nacer no arrojó diferencias significativas ($p < 0,2$), sin embargo fue el grupo de los moderados (1.500-2.500g) el que mayor alteración de la conducta presentó, siendo el comportamiento “inquieto e impulsivo” el predominante (tabla 47).

	Normal	Inquieto Impulsivo	Dependiente Tranquilo	Total
< 1.000g	18 (42,9%)	17 (40,5 %)	7 (16,7%)	42(100%)
1.000-1.499g.	8 (25,8%)	19 (61,3 %)	4 (12,9%)	31(100%)
1.500g-2.500g	13 (29,5 %)	22 (50 %)	9 (20,4 %)	44(100%)
Total	39(33,3%)	58(45,6%)	20(17%)	117(100%)

Tabla 47: Desarrollo de la conducta por peso al nacer a los 2 años

2° PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 4 AÑOS DE EDADEDAD GESTACIONAL

▪ El estudio entre los grupos no arrojó diferencias significativas entre ellos ($p < 0,2$), sin embargo fueron los grupos de los menores de 28 semanas y los menores de 37 semanas los que presentaron mayor patología de la conducta (tabla 48).

▪ La impulsividad aumentó en los de mayor edad gestacional.

	Normal	Inquieto Impulsivo	Dependiente Tranquilo	Total
<28 s.	7 (30,4%)	8 (34,8%)	8(34,8%)	23 (100%)
28-32 s.	11 (29,7%)	18 (48,6%)	8 (21,6%)	37(100%)
33-36 s.	14 (34,1%)	21 (51,2%)	6 (14,6%)	41(100%)
Total	47(46,5%)	32(31,7%)	(21,8%)	101(100%)

Tabla 48: Desarrollo de la conducta por edad gestacional a los 4 años

▪ En este mismo grupo se estudio la proporción de niños que se les diagnosticó una patología de la atención(TDA). El número de niños valorados descendió a 98. La mayor parte de los niños valorados a esta edad tuvo un diagnóstico de déficit atencional (77 sujetos, 78,57%, con TDA frente 21 sujetos, 21,43%, que no lo tuvo, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de edad gestacional($p < 0,7$) (tabla 49).

▪ Sin embargo existe una tendencia a mayor trastornos de déficit de atención a medida que disminuye la edad gestacional.

	TDA	Normal	Total
<28 semanas	17 (80,9%)	4 (19,0%)	21(100%)
28-32 semanas	28 (77,8%)	8 (22,2%)	36(100%)
33-36 semanas	32 (78,0%)	9 (21,9%)	41(100%)
Total	77(78,6%)	21(21,4%)	98(100%)

Tabla 49: Desarrollo del Trastorno de Déficit de Atención por edad gestacional a los 4 años

▪ Posteriormente se analizó la patología TDAH con afectación de las FFEE: impulsividad e interferencia En esta categoría se analizó a un total de 97 niños de los que

solamente el 7,21% tuvo diagnóstico de tendencia al TDAH y disfunción ejecutiva (tabla 50).

	TDAH-FFEE	Normal	Total
<28 semanas	1 (4,76%)	20 (91,51%)	21(100%)
28-32 semanas	1 (2,86%)	34 (97,14%)	32(100%)
33-36 semanas	5 (12,20%)	36 (87,80%)	41(100%)
Total	7(7,2%)	90(92,8%)	97(100%)

Tabla 50: Desarrollo del TDAH-FFEE por edad gestacional a los 4 años

PESO AL NACER

Continuando con nuestro estudio valoramos en la edad de 4 años la influencia de un bajo peso al nacer y un posible trastorno del comportamiento.

▪ Los datos obtenidos no arrojan una significación entra los 3 grupos($p < 0,22$) (tabla 51)

	Normal	Inquieto Impulsivo	Dependiente Tranquilo	Total
< 1.000g.	13 (38,2%)	11 (32,3 %)	10 (29,4 %)	34(100%)
1.000-1.499g.	11 (35,4 %)	15 (48,4 %)	5 (16,1 %)	31(100%)
1.500-2.500g	8 (22,2 %)	21 (58,3 %)	7 (19,4 %)	36(100%)
Total	32(31,7%)	47(46,5%)	22(21,8%)	101(100%)

Tabla 51: Desarrollo de la conducta por peso al nacer a los 4 años

En el estudio de los trastornos ejecutivos: inatención se valoró a 98 sujetos.

- El 77% tuvo diagnósticos de TDA frente al 21,43% en los que no se vio este tipo de trastorno (tabla 52)
- La comparativa entre los 3 grupos no arrojó diferencias significativas ($p < 0,2$).
- Sin embargo el TDA aumentaba a medida que aumenta el peso al nacer.

	TDA	Normal	Total
< 1.000g	21 (67,7%)	10 (32,3%)	31(100%)
1.000-1.499g	25 (83,3%)	5 (16,7%)	30(100%)
1.500-2.500g	31 (83,8%)	6 (16,2%)	37(100%)
Total	77(78,6%)	21(21,4%)	98(100%)

Tabla 52: Desarrollo del TDA por PN a los 4 años

Para el estudio de la patología TDAH-FFEE valoró a 97 sujetos de los cuales (tabla 53):

- A 7 sujetos se le diagnosticó de TDAH-FFEE frente a 89 (91,75%) que no tuvo tal diagnóstico.
- De estos 7 sujetos, 1 fue un gran prematuro dentro del grupo de los menores de 900 g y los otros 6 estaban repartidos equitativamente entre los 1.000-1.499g y 1.500-2.500g.

	TDAH-FFEE	Normal	Total
< 1.000g	2 (6,5%)	29(93,5%)	31(100%)
1.000-1.499g	3 (3%)	26(89,6%)	29(100%)
1.500-2.500g	3 (3%)	34(91,9%)	37(100%)
Total	7(7,2%)	89 (91,7%)	97(100%)

Tabla 53: Desarrollo del TDAH-FFEE por Peso al Nacer a los 4 años

3° PUNTO DE CORTE: ANÁLISIS A LOS 7 AÑOS DE EDAD**EDAD GESTACIONAL**

Continuando con el mismo proceso se evaluó los trastornos conductuales entre los niños pretérminos a los 7 años de edad. Respecto al comportamiento se valoró a 109 niños (tabla 54).

- El 45,85% se le etiquetó de trastorno del comportamiento, de tipo inquieto.
- El 18,35% tuvo un comportamiento dependiente
- El 35,78% tuvo un adecuado desarrollo comportamental.
- La comparación entre los grupos no arrojó significación ($p < 0,08$), pero hubo una tendencia en la que el grupo de lo más pequeños hubo más diagnósticos de trastornos conductuales.

	Normal	Inquieto Impulsivo	Dependiente Tranquilo	Total
<28 semanas	19 (43,1 %)	20 (45,4 %)	5 (11,4 %)	44(100%)
28-32 semanas	9 (34,6%)	8 (30,7 %)	9 (34,6%)	26(100%)
33-36 semanas	22 (56,4%)	11 (28,1%)	6 (15,4 %)	39(100%)
Total	50(45,8%)	39(35,8%)	20(18,3%)	109(100%)

Tabla 54: Desarrollo de la conducta según la edad gestacional a los 7 años

En el análisis del trastorno por déficit de atención se observó (tabla 55):

- El 62,1% (64 niños) tuvo un trastorno atencional
- No hubo diferencias significativas entre los tres grupos ($p < 0,7$), sin embargo al igual que con la edad gestacional hubo más diagnósticos de TDA a medida que aumentaban la edad gestacional.

	TDA	Normal	Total
<28 semanas	12 (54,5 %)	10 (45,4%)	22(100%)
28-32 semanas	24 (63,2%)	14 (36,8%)	38(100%)
33-36 semanas	28 (65,1%)	15 (34,9%)	43(100%)
Total	64(62,1%)	39(37,8%)	103(100%)

Tabla 55: Desarrollo del TDA según la edad gestacional a los 7 años

En el análisis del TDAH-FFEE se observó (tabla 56):

- El 77,36% tuvo un diagnóstico de TDAH-FFEE.
- No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos ($p < 0,9$), sin embargo fueron los niños de 28-32 y 33-36 semanas los más diagnóstico de TDAH-FFEE hubo.

	TDAH-FFEE	Normal	Total
<28 semanas	18 (75%)	6 (25%)	24(100%)
28-32 semanas	30 (76,9%)	9 (23,1%)	39(100%)
33-36 semanas	34 (32,1 %)	9 (20,9 %)	43(100%)
Total	82(77,6%)	24(22,6%)	106(100%)

Tabla 56: Desarrollo del TDAH-FFEE según la edad gestacional a los 7 años

PESO AL NACER

El grupo de los 7 años se valoró el desarrollo de la conducta. En el primer análisis se estudió comportamientos inquietos o dependientes (tabla 57).

- 45,9%, tuvo el diagnóstico de un comportamiento inquieto

- El 18,35% fue etiquetado de un comportamiento dependiente
- El 35,8% tu un comportamiento adecuado
- No hubo diferencias significativas entre la comparación de los 3 grupos ($p < 0,7$), sin embargo existe una tendencia que a medida que aumenta el peso al nacer aumenta el número de niños con comportamiento inquieto e impulsivo.

	Normal	Inquieto Impulsivo	Dependiente Tranquilo	Total
< 1.000g	14 (37,8%)	14 (37,8%)	9 (24,3%)	37(33,9%)
1.000-1.499g	11 (10,1%)	15 (48,4%)	5 (16,1 %)	31(28,4%)
1.500-2.500g	14 (34,1%)	21 (51,2%)	6 (14,6%)	41(37,6%)
Total	39(35,8%)	50(45,8%)	20(18,3%)	109(100%)

Tabla 57: Desarrollo de la conducta por peso al nacer a los 7 años

Respecto al estudio del trastorno atencional se observo que (tabla 58):

- El 62,14% (64 niños) tuvo un diagnóstico de TDA frente al 37,86% que no lo tuvo
- A pesar de que entre los tres grupos no hubo diferencias significativas ($p < 0,08$), sí que hubo una tendencia a aumentar el número de diagnósticos de TDA en los grupos de 1.000-1.499 y 1.500-2.500g.

	TDA	Normal	Total
< 1.000g	17 (50%)	17 (50%)	34(100%)
1.000-1.499g	23 (76,7%)	7 (23,3%)	30(100%)
1.500-2.500g	24 (61,5%)	15 (38,5%)	39(100%)
Total	64(62,1%)	39(37,8%)	103(100%)

Tabla 58: Desarrollo del TDA por peso al nacer a los 7 años

Respecto al TDAH-FFEE (tabla 59):

- El 77,4%(82 niños)tuvo un diagnóstico de TDAH-FFEE.
- A pesar de que no hubo diferencias significativas entres los 3 grupos($p < 0,3$) hubo una tendencia a aumentar el número de diagnósticos de TDAH-FFEE en el grupo de 1.000-1.499 gramos al nacer

	TDAH-FFEE	Normal	Total
< 1.000g	25 (71,4%)	10 (28,6%)	35(100%)
1.000-1.499g	26 (86,7%)	4 (13,3%)	30(100%)
1.500-2.500g	31 (75,6%)	10 (24,4%)	41(100%)
Total	82(77,4%)	24(22,6%)	106(100%)

Tabla 59:Desarrollo del TDAH-FFEE según el peso al nacer a los 7 años

4.7. ANÁLISIS EVOLUTIVO DEL PERFIL GLOBAL DEL NIÑO EN LOS 5 AÑOS DE ESTUDIO

4.7.1. EL DESARROLLO INTELECTUAL

En el análisis de la evolución del CD/CI de cada sujeto a lo largo de los años obtuvimos que:

- No existió efecto de interferencia ($p < 0,0001$) en el tiempo. Todos los niños siguieron el mismo patrón de evolución. Hubo un aumento de sus CD/CI a lo largo de los años, como se puede ver en el gráfico 5.

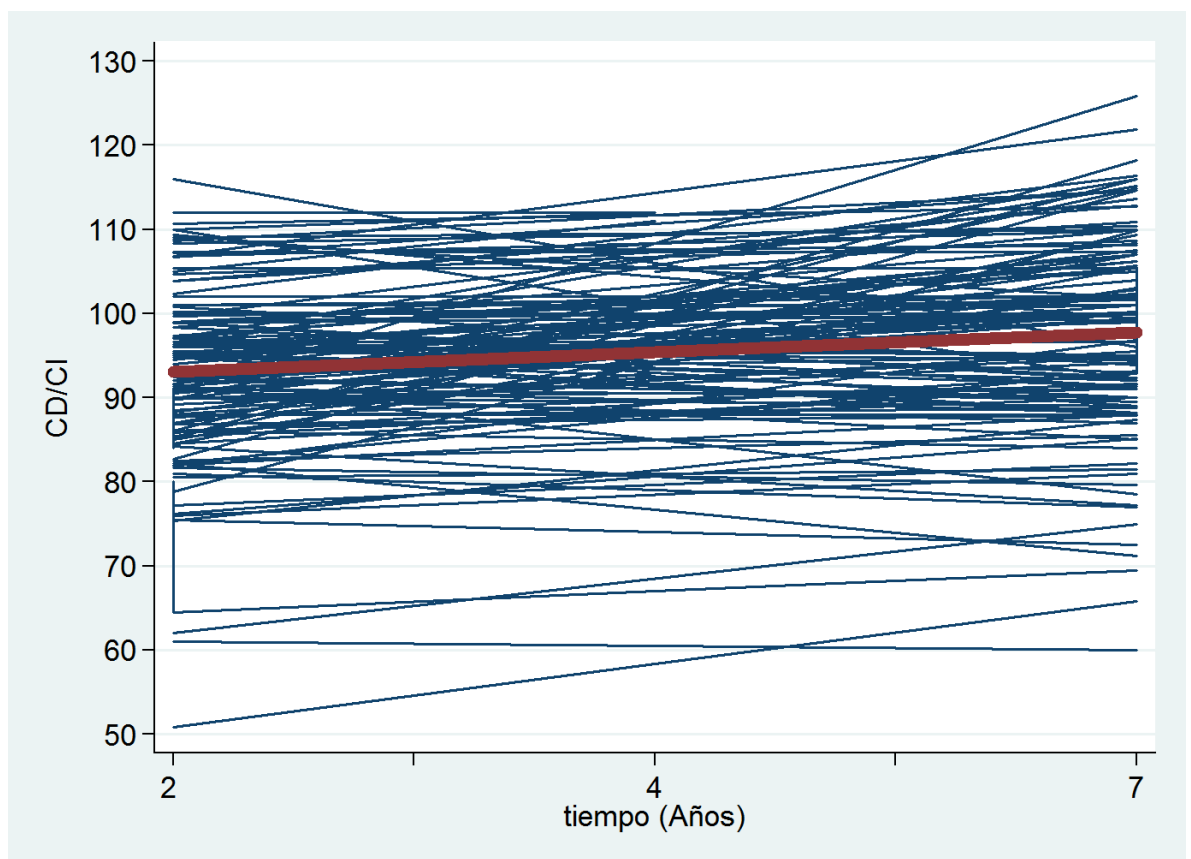


Gráfico 5: Evolución de los CD/CI a lo largo de los 5 años

- La media de los cocientes de desarrollo/ cocientes de inteligencia a los 2, 4 y 7 años se sitúan dentro de lo considerado normal (tabla 60).

RV/CD-CI	CD/CI	Desv.Típica
Rv: 2 AÑOS	92,23	10,46
Rv: 4 AÑOS	96,07	11,30
Rv: 7 AÑOS	97,96	12,52

Tabla 60: Desarrollo CD/CI a los 2, 4 y 7 años

El análisis de la evolución de los CD/CI de cada individuo a lo largo de los años analizado según la edad gestacional tenemos que:

- No existe interferencia ($p < 0,0001$) en el tiempo. La evolución en todos ellos fue positiva (gráfico 6-8).

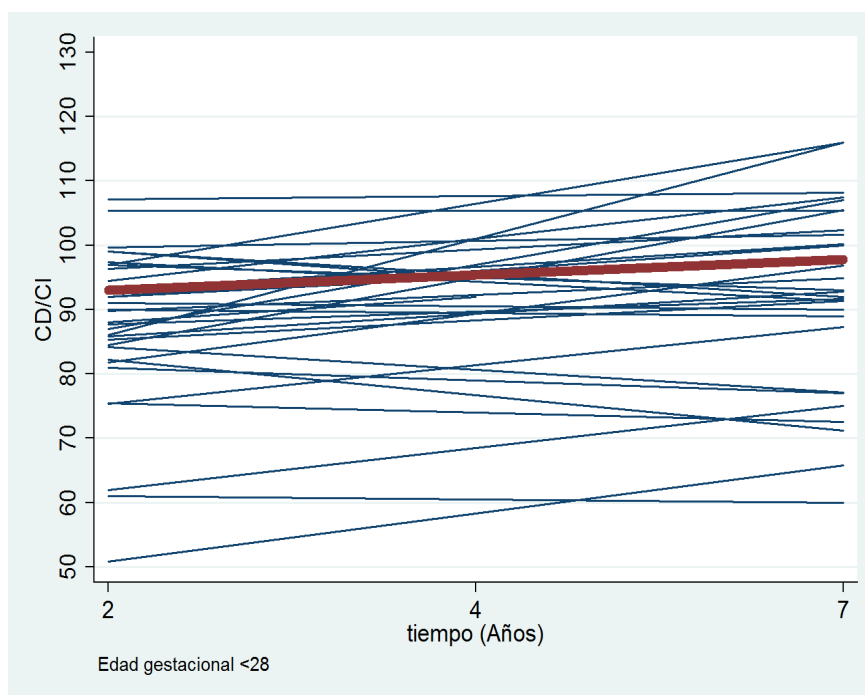


Gráfico 6: Evolución de los CD/CI en el grupo de los prematuros extremos (<28 semanas)

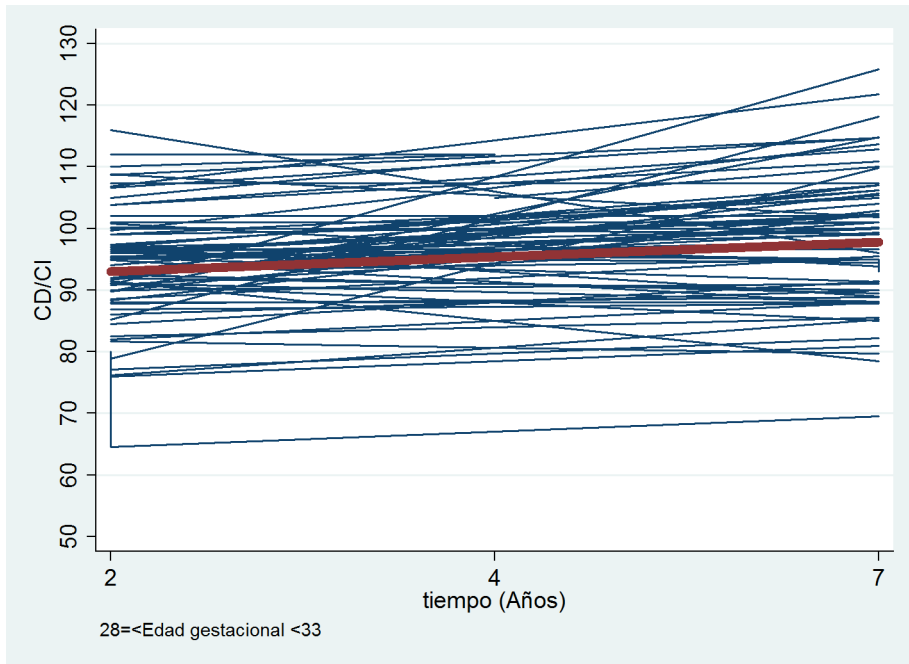


Gráfico 7: Evolución de los CD/CI en el grupo de los muy prematuros (28-32 semanas)

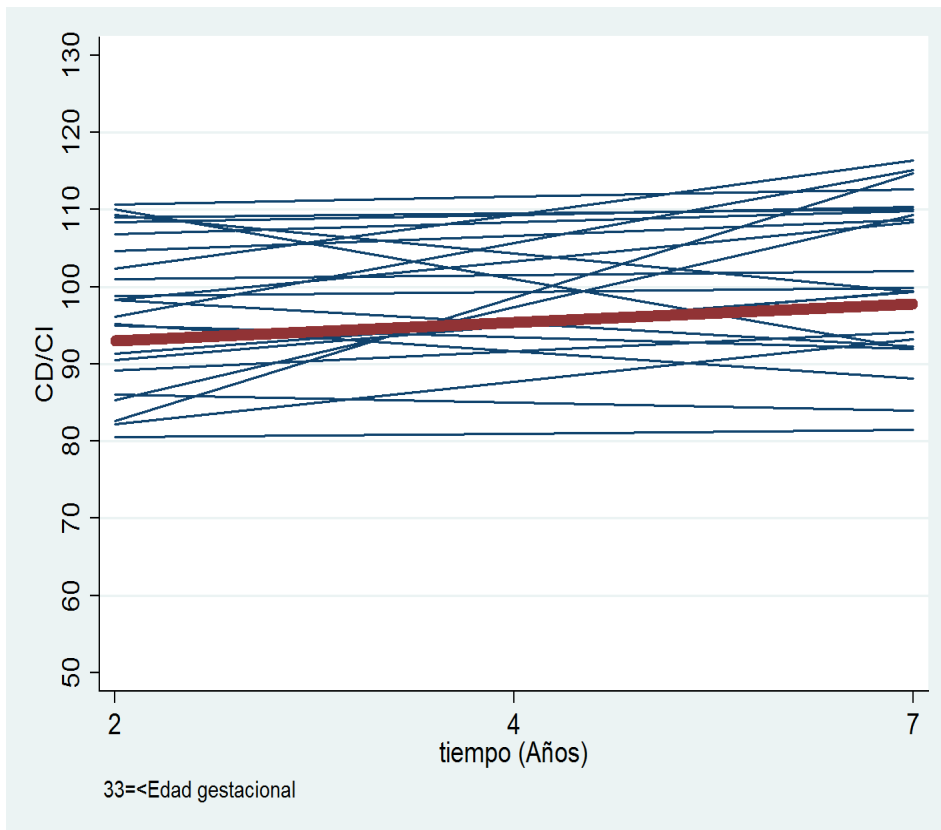


Gráfico 8: Evolución de los CD/CI en el grupo de los prematuros moderados (33-36 semanas)

• De forma global cada individuo aumentó 0,9 puntos cada año, sin embargo existe diferencias significativas($p < 0,0001$) si comparamos por los grupo de edad gestacional (tabla 61):

- Tenemos una diferencia de 9 puntos entre los niños de EG menor de 28 semanas y los niños pretérmino de 33-36 semanas($p < 0,0001$), a favor de este último.
- En todos los grupos el CD/CI se considera normal

EG/CD-CI	REVISIONES	CD/CI	Desv.Típica
<28 SEMANAS	2	87,9	12.67
	4	91,92	11.53
	7	92,17	14.90
28-32 SEMANAS	2	92,46	9.53
	4	96,09	11.84
	7	98,82	11.25
33-36 SEMANAS	2	96,65	8.19
	4	99,78	9.70
	7	99,22	10.18

Tabla 61: CD/CI por edad gestacional a los 2, 4 y 7 años

Realizando el mismo proceso con el Peso al Nacer obtenemos resultados similares:

- No existe interferencia($p < 0,0001$) en el tiempo entre los grupos, todos ellos tienen una evolución positiva (gráfico 9-11)

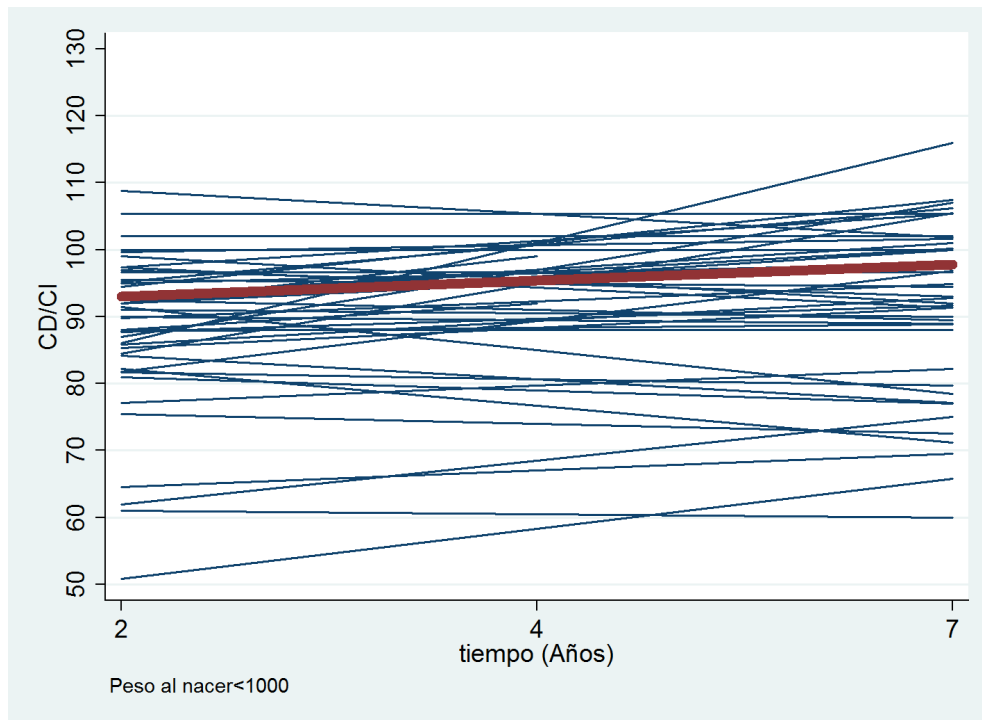


Gráfico 9: Evolución de los CD/CI en el grupo de los prematuros extremos(<1.000g.)

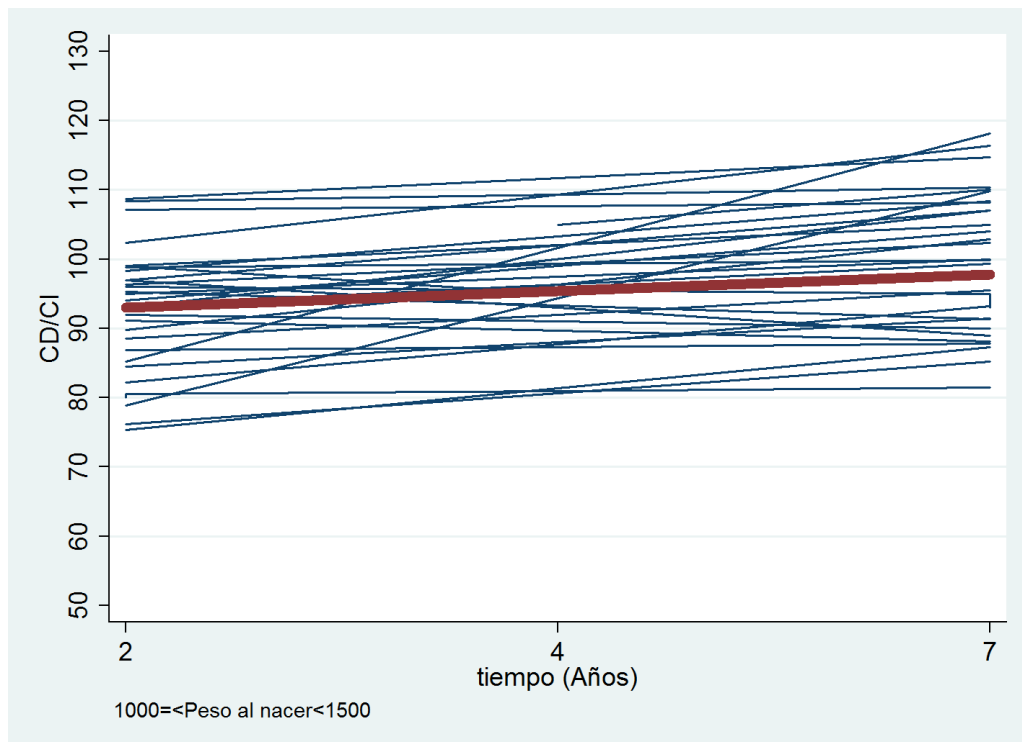


Gráfico 10: Evolución de los CD/CI en el grupo de los muy prematuros (1.000-1.499g.)

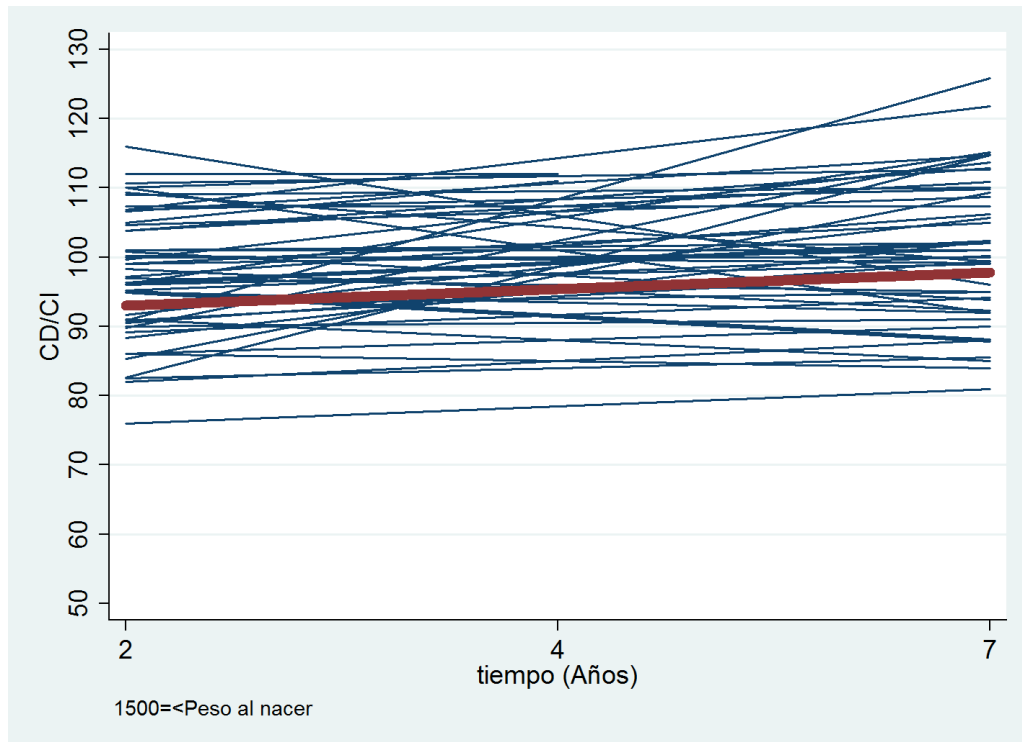


Gráfico 11: Evolución de los CD/CI en el grupo de los prematuros moderados (1.500-2.500g.)

- De forma global cada individuo aumentó 0,9 puntos cada año, sin embargo si comparamos por grupos hallamos una diferencia significativa ($p < 0,0001$) entre los más pequeños (menor de 1000g) y los más grandes (1500-2500g), siendo la diferencia de 9 puntos (tabla 62).

- En todos los grupos el CD/CI se considera normal

PN/CD-CI	REVISIONES	CD/CI	Desv.Típica
<1.000g	2	87,93	11.56
	4	91,37	12.21
	7	91,21	13.04
1.000-1.499g	2	91,77	9.10
	4	97,16	9.66
	7	99,17	10.38
1.500-2.500g	2	97,37	8.72
	4	100,92	9.62
	7	101,25	10.43

Tabla 62: Desarrollo del CD/CI por peso al nacer a los 2,4 y 7 años

4.7.2.DESARROLLO NEUROCOGNITIVO: LENGUAJE, VISOPERCEPCIÓN Y LAS FUNCIONES EJECUTIVAS (ATENCIÓN E IMPULSIVIDAD/INTERFERENCIA)

LENGUAJE

El análisis evolutivo del desarrollo del lenguaje a lo largo de los 2, 4 y 7 años de edad no arrojó diferencias significativas (valoración de las puntuaciones en el test del lenguaje en los 5 años: $p<0,1$) (tabla 63).

La evolución del lenguaje a lo largo de estos años siguió principalmente dos patrones:

1. El primero y más frecuente fue un mantenimiento de la puntuación a lo largo de los años. Este patrón se dio en 63 sujetos(65,6%). De ellos, como figura en la tabla el 76,1% mantuvo su retraso de lenguaje a lo largo de los años.

Normal	Alterado	TOTAL
15 (23,9%)	48 (76,1%)	63(100%)

Tabla 63: Frecuencia de alteración de lenguaje en los 5 años de estudio

2. El segundo patrón se dio en 30 sujetos(31,2%) en los hubo una evolución en su lenguaje. La dirección de esta evolución fue similar, el 50% (15 sujetos) empeoraron su lenguaje y el 50% (15 sujetos) lo mejoró.

LAS FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS

El análisis de la evolución de las funciones visoperceptivas en los 5 años de seguimiento fue significativo($p < 0,0001$). Ya se halló una diferencia significativa en los 2 primeros años de seguimiento($p < 0,0001$).

La evolución de las funciones visoperceptivas a lo largo del tiempo mostró, al igual que en el lenguaje, dos patrones de comportamiento (tabla 64):

1. El primer patrón se dio en 79 sujetos(61,2%) que mantuvieron el mismo desarrollo de las funciones visoperceptivas a lo largo de los años.

a. De este grupo, 69(87,3%) niños sufrieron una alteración de las funciones visoperceptivas que se mantuvo a lo largo del los años.

b. Y 10 sujetos (12,7%) mantuvieron a lo largo de los años un correcto desarrollo de las funciones visoperceptivas.

Normal	Alterado	TOTAL
10(12,7%)	69(87,3%)	79(100%)

Tabla 64: Frecuencia de la alteración visoperceptiva en los 5 años de estudio

2. El segundo patrón se dio en 42 sujetos(31,1%) que mostraron una evolución en el desarrollo de las funciones visoperceptivas en el tiempo. De estos sujetos, el 92,8%(39 sujetos) el cambio fue positivo, es decir que superaron las alteraciones visoperceptivas.

FUNCIONES EJECUTIVAS: ATENCIÓN E IMPULSIVIDAD/INTERFERENCIA

A lo largo de los 5 años de observación de la conducta no se detectó cambios significativos ($p < 0,6$).

Sin embargo sí que hubo un cambio significativo en los 2 primeros años de seguimiento ($p < 0,04$). El 20% de los sujetos tuvieron un cambio conductual de los 2 a los 4 años (tabla 65).

- 13 (26,53%) tuvo una alteración del comportamiento a los 2 años que superó a los 4 años de edad.
- 9 (25,71%) niños que tuvieron un adecuado desarrollo conductual a los 2 años de edad que a los 4 se convirtió en alteración del mismo.

2 AÑOS	4 AÑOS: N-%			
	Inquieto Impulsivo	Normal	Dependiente Tranquilo	Total
Inquieto Impulsivo	31 (63,3%)	13 (26,5%)	5 (10,2%)	49(49%)
Normal	9 (25,7%)	19 (54,3%)	7 (20%)	35(35%)
Dependiente Tranquilo	7 (43,7%)	0 (0 %)	9 (56,2%)	16(16%)
Total	47(47%)	32(32%)	21(21%)	100(100%)

Tabla 65: Cambios en el desarrollo de la conducta en los 2 primeros años de seguimiento

La evolución conductual a lo largo de los 5 años de seguimiento mostró diferentes tipos de patrón de comportamiento, destacando dos, principalmente por su frecuencia:

1. El primer patrón más frecuente fue un mantenimiento del tipo de conducta a lo largo de los años. Fueron 47 sujetos(43,1%) los que no cambiaron su perfil conductual en el tiempo. De ellos el 59,6% (28 sujetos) mantuvieron una alteración de su conducta, siendo la más común un comportamiento inquieto e impulsivo(85,7%, 24 niños).

2. El segundo patrón fue un cambio en su evolución, en 30 sujetos(27,5%) hubo un cambio conductual en el tiempo. Siendo un cambio favorable en 19 de ellos.

4.8. ANÁLISIS DE LA LESIÓN CEREBRAL EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER

▪ Respecto a la edad gestacional los niños muy prematuros (28-32 semanas y/o 1.000-1.499g) fueron los que más lesiones tuvieron con un total de 17(13,18%) niños con lesión cerebral (tabla 66).

▪ El siguiente grupo que le siguió fue el correspondiente a los menores de 28 y/o menor de 1.000g.

▪ Fue en el grupo de los mayores de 32 semanas, prematuros moderados, los que menos lesiones cerebrales registraron.

EG/PN	NEUROIMAGEN			
	NORMAL	LESIÓN	SIN DATOS	TOTAL
P.Extremos	33 (25,58%)	12 (8,7%)	1(0,8%)	45(100%)
Muy prematuros	23(16,8%)	17(13,18%)	0 (0,0%)	32 (100%)
Prematuros moderados	34 (26,36%)	11 (8%)	0 (0,0%)	52 (100%)
TOTAL	90 (63,6%)	41 (35,6%)	1 (0,8%)	137 (100%)

Tabla 66: Lesión cerebral según la edad gestacional y peso al nacer

En el análisis de las lesiones halladas en nuestra población, incluidas las que coexistían más de 1 lesión por niño obtuvimos (tabla 67):

▪ En relación con el tipo de lesión cerebral fueron las lesiones más frecuentes la HIV I y la lesión parenquimatosa en todos los grupos.

▪ Que los grupos prematuros extremos (<28 y/o < 1000g) fueron los que más lesiones secundarias tuvieron, seguido por el grupo de los muy prematuros (28-33 semanas y/o 1000-1499g).

▪ Que el grupo de los más mayores, prematuros moderados (mayor de 32 semanas y/o mayor de 1.500g) , no registraron la coexistencia de más de una lesión.

EG	TIPO DE LESIÓN						TOTAL
	HIV I	HIV II	HIV III	LP	VENTRICUL	LPV	
P.extremos	99(14,5%)	1(1,61%)	2(3,2%)	7(11,29%)	7 (11,29%)	1(1,61%)	27 100%)
Muy prematuros	4(6,4%)	1(1,61%)	2(3,2%)	9(14,5%)	8(12,9%)	0 (0,0%)	24(100%)
Prematuros moderados	2(3,2%)	0(0,0%)	0(0,0%)	6 (9,7%)	2(3,2%)	1(1,61%)	11(100%)
TOTAL	15 (24%)	2(3,2%)	4(6,4%)	22(35,5%)	17(27,4%)	2(3,2%)	62 (100%)

Tabla 67: Tipos de lesión según la edad gestacional y peso al nacer

4.9. ANÁLISIS DEL DESARROLLO COGNITIVO EN RELACIÓN CON LA LESIÓN CEREBRAL A LO LARGO DE LOS 7 AÑOS DE EDAD

En la siguiente tabla se muestra las medias de los CD/CI en relación con la presencia o no de lesión cerebral (tabla 68). En el análisis estadístico señaló:

- Que a los 2 años había un diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,03$, entre los CD de los niños con o sin lesión. La media de los CD de los niños con lesión cerebral era significativamente inferior al grupo sin lesión (85,66 versus 92,66).

- Que las medias de los CD de los niños a los 2 años con lesión se situaban en una capacidad intelectual límite.

- A los 4 y 7 años no hubo diferencia significativa, aunque a los 4 años sí que hubo una tendencia a disminuir significativamente ($p < 0,08$) los CD en los niños con lesión respecto a los sin ella. A los 7 años no hubo esta tendencia ($p < 0,47$).

Neuroimagen	Edad	CD/CI
Normal	2 años (EC)	92,66
	4 años	95,35
	7 años	96,47
Lesión	2 años (EC)	85,66
	4 años	87,34
	7 años	94,08

Tabla 68: Desarrollo CD/CI en relación con la lesión cerebral a los 2 4 y 7 años

Dando un paso más hemos analizado si existe diferencias en las puntuaciones de la capacidad cognitiva en relación con las lesiones más frecuentes halladas en nuestra población de prematuros, HIV I y lesión parenquimatosa. Se ha observado una diferencia significativa ($p < 0,05$) en relación a los CD en las dos lesiones, siendo la HIV I la que obtiene CD/CI más bajos (tabla 69).

Lesión Cerebral	Edad	CD/CI
HIV I	2 años (EC)	87,69
	4 años	88,75
	7 años	91,42
Lesión parenquimatosa	2 años (EC)	90,40
	4 años	95,25
	7 años	97

Tabla 69: Relación del CD/CI con el tipo de lesión más frecuente a los 2, 4 y 7 años

V.DISCUSIÓN

Este es un trabajo neuropsicológico, inseparable del abordaje global de los niños prematuros, que se ha desarrollado en el marco del programa de seguimiento de los niños nacidos con una edad gestacional inferior a 32 semanas de gestación y/o un bajo peso al nacer menor de 1.500g, creado y dirigido por la Unidad de Neonatología del Hospital 12 de Octubre. Este programa de seguimiento fue galardonado con el premio Reina Sofía 2000.

El principal propósito de este trabajo fue valorar los posibles trastornos del neurodesarrollo de 138 niños nacidos bajo el marco de la prematuridad y que fueron evaluados en tres momentos temporales distintos (2, 4 y 7 años); un segundo propósito fue conocer cómo se comportaban estas alteraciones a lo largo del tiempo; y un tercer propósito analizar la influencia de la lesión cerebral en el rendimiento cognitivo global del niño.

El interés por las consecuencias neuropsicológicas en los niños nacidos con una edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso menor de 1.500 gramos, está presente en trabajos como el de Chyi LJ y colaboradores, donde concluyeron que en los niños nacidos pretérmino se apreciaba una pobre evolución, que se hacía más persistente cuando menor era la edad gestacional (140). En otros trabajos se ha descrito cómo en los niños de edad gestacional menor de 32 semanas, la frecuencia de parálisis cerebral era seis veces más frecuente que en los niños nacidos a término (52) y que existía una correlación positiva entre el peso al nacimiento y el nivel educacional alcanzado (53). Este estudio muestra que por cada kilo que aumenta el peso al nacer hay un aumento de “z” de 0.22 en una escala de 5 puntos que mide el nivel educacional (144).

Los problemas en los niños pretérmino sobre los que trata este trabajo se denominan, categóricamente, trastornos del neurodesarrollo. Esta denominación indide en dos aspectos capitales. El primero es que los trastornos que se describen están vinculados al funcionamiento del sistema nervioso central. Y el segundo aspecto, implícito en el término “neurodesarrollo”, es que estos trastornos están vinculados al proceso de maduración cerebral que se inician en la infancia y se expresan de forma diferente en distintas etapas del crecimiento, evolucionan de acuerdo a la formación del sistema nervioso central, y por esta razón, hemos querido investigar el devenir de estos trastornos a lo largo del tiempo.

Actualmente clínicos e investigadores de las ciencias de la salud saben lo inapropiado de interpretar las habilidades cognitivas del niño únicamente con las bases del modelo

adulto. En los niños la disfunción cognitiva puede ser variable en el tiempo debido al cerebro en desarrollo, así como la capacidad de recuperación y adaptación/compensación durante el neurodesarrollo.

Hasta la década de los sesenta no surgió el interés por las secuelas cognitivas y conductuales debidas a la prematuridad. Por lo tanto, se trata de un campo todavía joven, en el que falta mucho camino por recorrer.

Este trabajo ha querido ser un ayuda en este camino de incertidumbres sobre las secuelas neurocognitivas del niño prematuro. Se trata de un estudio retrospectivo y básicamente descriptivo, pero que su importancia y novedad radica en que por primera vez se describe en España, con base hospitalaria, la evolución del desarrollo neurocognitivo de una cohorte de niños pretérmino partiendo de la situación basal en la que se encontraban los 2 años de edad.

5.1 DESARROLLO INTELECTUAL EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE

La valoración del CD/CI en nuestra población de estudio la analizamos desde 2 perspectivas. La primera fue conocer la situación cognitiva de estos niños en tres momentos de sus vidas a los 2, a los 4 y a los 7 años de edad, con la intención de conocer cómo estaban estos niños, independientemente de la EG y PN en esos tres momentos temporales. Y la segunda perspectiva fue analizar la influencia de la edad gestacional y peso al nacer en el desarrollo intelectual.

En el primer análisis nuestros resultados indicaron que los CD/CI alcanzados a los 2, 4 y 7 años según los test psicométricos utilizados, Escala Bayley de desarrollo infantil y el test WPPSI/Wisc-R (100 ± 16 y ± 15 respectivamente), estaba dentro del rango de normalidad, con un aumento de las puntuaciones a medida que pasaban los años (CD 92,6 a los 2 años versus CI 97,3 a los 7 años) (tabla 70).

	2 años	4 años	7 años
CD/CI	92,6	96,6	97,3

Tabla 70: Media de los CD/CI en los tres puntos de corte

Estos datos no podemos compararlos con una media poblacional de referencia específica al no contar con un grupo control, sin embargo si cogemos como referencia la media de los test psicométricos se observa como a los 2 años hay 7,4 puntos de diferencia respecto a ella, a los 4 años 3,4 puntos y a los 7 años 2,7 puntos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (tabla 71).

	CD/CI	Normalidad	Dif.	Desv.Típica	P
2 años	92,6	100 \pm 16	- 7,41	10,42	<0,0001
4 años	96,6	100 \pm 15	- 3,42	11,10	0,0024
7 años	97,3	100 \pm 15	-2,72	12,05	0,0124

Tabla 71: CD/CI a los 2, 4 y 7 años de edad respecto a la media de los test psicométricos(X=100)

Estos hallazgos son concordantes con los resultados de otros estudios en los cuales es evidente la relación de la prematuridad con los resultados de los test de evaluación del CD/CI. Por ejemplo, Strauss RS y colaboradores encontraron resultados similares en un estudio llevado a cabo con más de 2.500 RN con bajo peso al nacer donde valoraron entre otros aspectos, el desarrollo motor y cognitivo a los 7 años de edad, resultando que el grupo de los niños con bajo peso al nacer obtenían una puntuación en el cociente intelectual 6 puntos inferior a los nacidos con el peso adecuado (149). Zach L y colaboradores compararon el CI de un grupo de 233 adolescentes con antecedentes de prematuridad (extremo bajo peso al nacer, menor de 1.000g) comparándolo con un grupo nacido a término. Este trabajo constató que los niños prematuros tenían un CI medio inferior (87 vs

92) y bajas puntuaciones en el rendimiento académico en comparación con el grupo a término ($P < 0.001$ para ambas comparaciones) (154).

El hecho de que a los 2 años tiendan a tener un nivel cognitivo más bajo puede deberse a una falta de madurez cerebral reflejada en las alteraciones de la sustancia blanca que se observa en estos pacientes. Miller SP y colaboradores hallaron en su estudio a través del tensor de difusión que a los recién nacidos prematuros se les detectaba diferencias en la maduración de la sustancia blanca en niños con y sin lesiones de la misma (150).

El análisis de nuestro segundo objetivo fue conocer si la influencia de la EG en el desarrollo cognitivo global de los niños. Los resultados que obtuvimos de forma general fue que a medida que disminuía la EG disminuían las puntuaciones en los test intelectuales. Este hecho se repetía en los 3 momentos de valoración, pero con mayor efecto a los 2 años.

Los mismos resultados lo obtuvimos analizando el peso al nacer, indicando una disminución de las puntuaciones en los CD/CI a medida que disminuía el peso al nacer.

Estos hallazgos son similares con los trabajos en los que estudian la relación de la EG/PN con los CD/CI. Los niños más prematuros con menor peso al nacer son los que presentan las puntuaciones más bajas en los test intelectuales.

La importancia del riesgo que tiene el nacer de forma prematura en la capacidad cognitiva global ha sido resaltado en los 2 estudios más recientes y actualizados sobre las características y secuelas de la prematuridad, que además contaron con un grupo control nacido en la misma época, a término y con peso normal. El primero es el estudio EPIPAGE en el que valoraron a 1.534 prematuros de 32 o menos semanas de gestación a los 5 años de edad. En él obtuvieron que en el 44% de los prematuros de 24-25 semanas tuvieron un CI inferior a 85, y este porcentaje disminuyó según aumentaba la edad gestacional, siendo el 37% en los de 26-30 semanas y del 26% en los de 32 semanas (18). El otro de los estudios fue el del grupo EPICURE, formado por niños con edad gestacional inferior a 26 semanas valorado el CI a los 6 años de edad, hallaron que los CI de los niños pretérmino estaban 24 puntos por término medio por debajo del grupo control a término (13, 20).

En nuestro grupo de estudio esta diferencia fue menor y los CD/CI fueron más altos que en los estudios mencionados, sin embargo la tendencia de obtener CI más bajos según disminuía la EG/ PN fue común. Un factor que se debe tener en cuenta es la variación de las puntuaciones en los test intelectuales según el test utilizado, la persona que evalúa, así como las condiciones ambientales y el estado del niño en el momento de su valoración. Es difícil

hallar resultados muy dispares en el mismo niño valorado en dos momentos de su vida, pero sí que es factible hallar diferencias de puntos dependiendo de los factores mencionados. La valoración a nuestro grupo de niños fue en un contexto familiar y cercano, no valorando al niño hasta que no estuviese tranquilo y relajado frente al evaluador. No podemos confirmar que el ambiente familiar y cercano mostrado al niño fuese la causa de que las puntuaciones de los CD/CI fuesen mayores que en los estudios mencionados. No obstante, la idea principal que observamos en nuestro niños prematuros es que no tienden a presentar un afectación cognitiva global, y que las puntuaciones aumentan según aumenta la EG/PN.

5.2 TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO AL NACER EN LOS TRES PUNTOS DE CORTE

Los trastornos neurocognitivos los consideramos alteraciones focales del funcionamiento cerebral ya sea la capacidad atencional, el lenguaje y comunicación, la memoria, las funciones visoperceptivas...etc. Aunque la capacidad intelectual sea buena si existe algún daño focal, éste puede interferir seriamente en la vida de la persona.

Los prematuros son niños vulnerables a sufrir trastornos neurocognitivos por contar con un cerebro inmaduro y un tipo específico de vascularización que le hace especialmente sensible a sufrir lesiones cerebrales. Numerosos estudios, la mayoría de procedencia anglosajona, han querido estudiar el funcionamiento del niño prematuro. Cada investigador ha profundizado en las áreas del desarrollo que ha considerado importantes bien sea por la importancia en el desarrollo del individuo o por considerarse áreas especialmente sensibles en esta población. En este trabajo se ha estudiado el efecto de la prematuridad en tres áreas: el lenguaje, la visopercepción y las funciones ejecutivas (interferencia, impulsividad y atención). Las causas por la que se han elegido estas áreas han sido dos; la primera por la importancia que tiene cada una en el desarrollo y funcionamiento del niño, y la segunda por ser áreas especialmente sensibles a la inmadurez del prematuro.

5.2.1 EL DESARROLLO DEL LENGUAJE

Uno de los elementos que distinguen a los seres humanos del resto de los seres vivos es la capacidad para comunicarse de manera sistematizada y comprensible utilizando el lenguaje. La representación neuroanatómica del lenguaje le puede hacer especialmente vulnerable a la prematuridad.

Nuestro estudio confirma esta última afirmación, ya que los datos obtenidos nos reflejan alteraciones en el desarrollo del lenguaje en las tres revisiones. E incluso, a diferencia de lo que observamos con el CD/CI, las alteraciones parecen empeorar a lo largo del tiempo, ya que a los 7 años tenemos un mayor porcentaje de niños con retraso que a los 2 años de edad (72,2% versus 63,6%).

Otra manera que utilizamos para valorar de forma indirecta el desarrollo del lenguaje fue a través de los ítems comunicativos principales de cada edad. Fue llamativo que la mayor parte de nuestra población no superó los ítems en ninguna de las 3 revisiones, y tal y como sucedió con el estudio psicométrico del lenguaje, a los 7 años hubo un mayor número de niños que no superaron el ítem respecto a los 2 y 4 años de edad.

Nuestros datos son concordantes con los numerosos estudios en los que se evidencia la relación de la prematuridad con el desarrollo del lenguaje. En un estudio llevado a cabo por Adams-Chapman I y colaboradores estudiaron el lenguaje en 467 niños con un peso al nacer inferior a 1.000g a los 30 meses de edad corregida, en el que hallaron que el 55% tenía retraso en el lenguaje comprensivo, y que en el 23% fue grave; el 26% presentó un retraso en la expresión y en el 16% fue grave. La conclusión final a la que llegaron fue que los niños prematuros eran más propensos a presentar retrasos en el lenguaje en comparación con los niños a término (93).

Otro estudio sobre el lenguaje fue llevado a cabo por Foster-Cohen y colaboradores. Examinaron el desarrollo del lenguaje en niños pretérmino a los 2 años de edad, contaron con una muestra de 90 niños nacidos con una edad gestacional inferior a 33 semanas y un peso al nacer menor de 1.500g y un grupo control de 102 niños nacidos a término. Los resultados que obtuvieron fue un peor rendimiento del lenguaje en los pretérmino en comparación con los niños a término (145). Zerbeto AB y colaboradores revisaron la literatura que abordaba la relación entre la prematuridad (edad gestacional y peso al nacer) y el desarrollo del lenguaje en los niños brasileños. Los resultados mostraron una asociación

entre prematuridad y el desarrollo del lenguaje. Observaron que los niños que nacen con bajo peso al nacer tenían un peor rendimiento en las medidas del lenguaje en comparación con los niños con mayor peso y más cerca de las 37 semanas de edad gestacional. En cuanto al tipo de lenguaje evaluado, fue el lenguaje expresivo el que resultó más afectado en comparación con el lenguaje comprensivo (92).

Otro de los puntos clave fue conocer si a menor edad gestacional y/o menor peso al nacer estas alteraciones empeoraban. En nuestros datos hallamos que, efectivamente, en el grupo de los prematuros extremos (<28 semanas) de nuestra muestra había un mayor porcentaje de niños con alteraciones en el lenguaje, sin embargo este hecho solamente se evidenció a los 2 y 7 años de edad, siendo en estas edades una diferencia significativa ($p < 0,042$). Por el contrario, a los 4 años de edad fue el grupo de los muy prematuros (28-32 semanas) el que tuvo un mayor número de niños con retraso en el lenguaje. No obstante no hubo diferencias significativas entre los 3 grupos a los 4 años de edad ($p < 0,91$).

Respecto a la relación con la EG, nuestros resultados indicaron que a menor peso al nacer había un mayor número de niños con retrasos en el lenguaje, sin embargo esta relación solamente se daba en las edades de 2 y 7 años, siendo la relación mas fuerte en esta última, con una diferencia significativa entre los 3 grupos ($p < 0,04$).

La influencia de la edad gestacional sobre el el desarrollo del lenguaje ya ha sido explorada por otros autores. Vohr B. observó en su estudio que los trastornos del habla y del lenguaje eran comunes en niños pretérmino, cuyos factores de riesgo incluían un menor edad gestacional y el aumento de gravedad de la enfermedad incluyendo lesión cerebral grave. Incluso hallaron que en ausencia de la lesión cerebral, la maduración cerebral estaba alterada y la vulnerabilidad del prematuro con el medio ambiente extrauterino se asocia con cambios estructurales y microestructurales a nivel cerebral, relacionando estas alteraciones con los trastornos del lenguaje en la infancia y adolescencia (134).

Nosotros encontramos una relación directa de la prematuridad con alteración del lenguaje a los 2 y 7 años, pero no queda claro porqué a los 4 años no la hemos observado. Como hemos mencionado anteriormente, una de las explicaciones de porqué a los 2 años hay mayores retrasos a menor EG/PN puede ser debida a la inmadurez cerebral reflejada en estudios de neuroimagen (146), y qué esta relación se haga más intensa a los 7 años puede deberse a que en estas edades el lenguaje es más elaborado y los circuitos neuronales son más complejo, pudiendo estar alterados en los niños pretérmino. Peterson B. y colaboradores confirmaron con su trabajo esta suposición. Para ello estudiaron las

anormalidades en la estructura cerebral de la cognición y el comportamiento descritas en niños nacidos prematuramente a los 8 años de edad. Su objetivo fue comparar la actividad cerebral asociada al procesamiento fonológico y semántico del lenguaje entre niños nacidos a término y prematuros mediante la resonancia magnética funcional (fMRI). Los resultados que obtuvieron fue que el patrón de actividad cerebral identificado en una tarea de procesamiento semántico en los niños prematuros no se parecía al patrón de actividad cerebral identificado en una tarea de procesamiento fonológico en los controles. Cuanto mayor era esta diferencia en los niños prematuros, las puntuaciones en los test de comprensión verbal eran más bajas. Postularon que los niños pretérmino realizaban un procesamiento aberrante en los ejercicios de comprensión verbal que podrían explicar las bajas puntuaciones en los test verbales (141).

5.2.2 EL DESARROLLO DE LAS FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS

En los últimos años han aparecido diversos estudios que han tratado de demostrar cómo los niños prematuros y de bajo peso al nacer presentan mayor afectación de las habilidades visoperceptivas y visomotoras frente a los niños a término. Esta afectación es un riesgo para el buen rendimiento en la edad escolar, provocando retrasos en ciertas áreas y dificultando su proceso de desarrollo. Caravale B. y colaboradores llegaron a esta conclusión en su estudio en niños prematuros evaluados a los 3 y 4 años, objetivando cómo los niños prematuros presentaban menores puntuaciones en los test visoespaciales y visomotrices (144). En nuestros datos hemos observado un gran porcentaje de niños con mala respuesta en las habilidades visoperceptivas y cómo este porcentaje se elevaba a los 7 años de edad, con una diferencias significativa en los tres momentos de valoración ($p < 0,001$).

Una explicación del porqué a los 7 años nos aumente el número de niños con alteraciones visoperceptivas puede ser debido a que a esta edad las funciones visoperceptivas representan el nivel más complejo de procesamiento visual realizado por el cerebro, al necesitar un funcionamiento adecuado de la corteza parietal y la puesta en marcha de una amplia gama de componentes que integran estas habilidades (atención visual, rastreo visual, percepción del color, reconocimiento visual, organización visual e interferencia visual).

Las conclusiones que destacamos de nuestra población es que los niños pretérmino presentan un gran porcentaje de alteraciones en las funciones visoespaciales que aumentan en edades posteriores y empeoran a medida que disminuye la edad gestacional y/o peso al nacer. Hallamos que a los 4 y 7 años de edad existían diferencias significativas entre los 3 grupos tanto en la EG ($p < 0,041$ y $p < 0,03$ respectivamente) y PN ($p < 0,06$ y $p < 0,03$), siendo los del grupo de menor edad gestacional y peso al nacer los que mayor número de niños presentaron alteraciones visoperceptivas. Sin embargo a los 2 años no se vio reflejada la influencia de la edad gestacional y peso al nacer en el porcentaje de niños con retraso visoperceptivo.

Los resultados estarían en consonancia con otros estudios sobre la influencia de la prematuridad en las funciones visoperceptivas, donde se observa que los niños pretérmino tenían mayores trastornos en esta área y su mantenimiento en el tiempo (96, 97). Baron S y colaboradores concluyeron que los niños menores de 36 semanas son más vulnerables a presentar alteraciones visoperceptivas a largo plazo y que, sobre todo, se detectaban en edad preescolar (99). Zach LJ. y colaboradores reportaron cuatro estudios de cohortes que investigaron los efectos del nacimiento prematuro (<32 semanas de gestación) en la función visual, visoespacial y visomotor entre el nacimiento y los 6-7 años de edad. El análisis mostró que los déficits más significativos, y que se relacionaban con los resultados de la RMN craneal, fueron principalmente en las funciones visoespaciales, visomotrices y en la atención visual. Estos autores señalaron que estos déficits podrían estar relacionados con las redes implicadas en la corriente dorsal, zona principal para la percepción espacial y sus conexiones con las áreas parietal, frontal e hipocampal (154). Que la causa de las alteraciones visoperceptivas pueda estar relacionada con alteraciones cerebrales lo mencionan también otros autores como Fearon P, Nosarti C y colaboradores que encontraron que las alteraciones visoperceptivas persistían en mayor o menor medida en la adolescencia y en la vida adulta, y que posiblemente se debía a las diferencias anatómicas y fisiológicas existentes entre el cerebro del niño prematuro y el niño a término. La lesión de la sustancia blanca típica del cerebro inmaduro se ha postulado como la responsable de las alteraciones atencionales y visoespaciales del niño prematuro debido a la vulnerabilidad de las regiones que intervienen en la ruta dorsal del procesamiento visual (138).

Revisando nuestros datos concluimos que en nuestra población de prematuros existen alteraciones visoperceptivas que hace necesario seguir investigando. Actualmente las líneas de investigación que llevamos a cabo es la búsqueda de biomarcadores que nos

permitan detectar y conocer la causa de estos trastornos. Se ha evidenciado que en las evaluaciones neurocognitivas existen trastornos de funciones corticales (agnosias visuales, perceptivas, visoespaciales, asociativas, prosopagnosia, alexias, y/o agnosias visomotrices que se sufren los niños pretérmino) que parecen estar relacionados con alteraciones en la sustancia blanca. Por ello, parece importante poder relacionar la disfunción visual central de los niños pretérmino con alteraciones en la RM cerebral: lesiones focales o difusas, así como estudios volumétricos de sustancia blanca y sustancia gris. Dentro de las técnicas de neuroimagen, la tractografía y la volumetría nos puede permitir definir los tractos de fibras de sustancia blanca, y así poder reconstruir y visualizar las segmentaciones corticales, subcorticales y volumétricas del sistema nervioso central (SNC). Este instrumento nos posibilita analizar la conectividad de las diferentes áreas relacionadas, lo que nos podría aportar información muy valiosa en el conocimiento de los daños o alteraciones de las fibras nerviosas visuales.

Además de las lesiones cerebrales que puedan estar detrás de estos trastornos también es conocido cómo el nacimiento prematuro interrumpe el desarrollo normal de las células ganglionares retinianas que formarían la capa de fibras nerviosas (CFNR) y el nervio óptico, siendo éste el origen de todas las vías visuales aferentes que llegan hasta el cuerpo geniculado. El grosor de la CFNR es un excelente biomarcador para el daño axonal. Por ello, la posibilidad de extender el estudio de la CFNR por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en el estudio del daño cerebral perinatal nos ofrece una ventana única para estudiar alteraciones en las vías visuales a nivel central. Por lo tanto, podría ayudarnos a predecir disfunción visual de origen central en pacientes muy prematuros.

Esta línea de investigación que hemos seguido a raíz de los resultados de este trabajo constituye la base de la Beca de Investigación en Neuro-oftalmología de la Sociedad Española de Neurología por nuestro proyecto: “Estudio de Biomarcadores en la Disfunción Visual del niño prematuro”.

5.2.3 DESARROLLO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS: CONTROL ATENCIONAL E IMPULSIVIDAD/INTERFERENCIA

Los problemas de conducta en los niños pretérmino han suscitado mucho interés por la implicación en los problemas de aprendizaje y en la adaptación social y familiar que tienen. Trabajos como los de Gray y colaboradores constataron una mayor incidencia de problemas de conducta en niños pretérmino de entre 25 y 37 semanas de gestación que en la población general (107).

El objetivo principal de nuestro trabajo sobre el desarrollo conductual del niño prematuro no fue el conocimiento de la patología conductual como secuela psiquiátrica, sino el funcionamiento prefrontal como base de un buen control ejecutivo. Si bien es cierto que en los años en los que se llevó a cabo este trabajo, el estudio del TDAH y el trastorno ejecutivo estaba en pleno auge de conocimiento, y apenas existían test psicométricos para valorar las funciones ejecutivas en población pediátrica. En el año 2009, Tea ediciones publicó la primera batería española para evaluar las funciones ejecutivas en niños (ENFEN, Portellanos 2009). A pesar de encontrarnos en unos años en los que la literatura sobre el trastorno ejecutivo y TDAH era limitada, sí que se conocía la importancia del control atencional como medida principal del funcionamiento prefrontal y cómo ésta era el punto débil de ambos trastornos, ejecutivo e hiperactividad.

En nuestro trabajo hemos querido medir las dos habilidades atencionales más importantes o por lo menos las que están detrás de los trastornos atencionales, ejecutivos y TDAH: la capacidad atencional de tipo inatento libre de impulsividad e inquietud, y el fallo en el control atencional como medida de la dificultad de inhibición e interferencia. Ambas fueron valoradas con las pruebas que en esos años existían, subpruebas del test WISC-R y el test de STROOP. En nuestros datos encontramos que en los 3 momentos temporales de valoración hubo un mayor porcentaje de niños con alteración de conducta, siendo el más predominante el comportamiento inquieto e impulsivo. Hallamos una diferencia significativa sólo entre 2 y 4 años ($p < 0,04$), lo que nos indicaba que el problema conductual se expresaba en los primeros años y se mantenía a lo largo del tiempo. Otros estudios detectan la existencia de problemas emocionales, de conducta o de atención en edades precoces, con un fuerte impacto negativo posteriormente en la edad escolar (154). Por ejemplo, Gray y colaboradores señalaron cómo los problemas de conducta estaban presentes en los 3 momentos en los que valoraron a su población de prematuros, 3, 5 y 8

años de edad, edades similares a las valoradas en nuestro estudio (107). Estos datos son congruentes con el desarrollo biológico de las funciones prefrontales, base del trastorno ejecutivo y del TDAH, ya que los componentes de las FFEE tales como el control atencional (inhibición), la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo emergen tempranamente en el desarrollo, observándose ya durante la etapa preescolar, y continuando su desarrollo gradualmente hasta la adolescencia. Las funciones más complejas, como la organización, planificación y solución de problemas, siguen una trayectoria más prolongada y logran su máxima especialización en la vida adulta temprana (155-157).

Otro de los datos importantes hallados en nuestra población de prematuros fue la evidencia de problemas atencionales a los 4 y 7 años de edad. Es decir que no solamente se detectó problemas de inquietud e impulsividad de forma precoz en nuestra población, sino que en las 2 últimas revisiones se complicó con problemas atencionales, el 78,6% a los 4 años y 62,1% a los 7 años. Además, un punto a destacar fue la baja incidencia de trastorno ejecutivo (interferencia y desinhibición) junto al TDAH a los 4 años, frente al aumento significativo de la patología TDAH-FFEE a los 7. La pregunta que nos hacemos es si estos datos son un reflejo de que ya a los 4 años había un mal funcionamiento prefrontal expresado en una inatención y que a los 7 años evolucionó hacia un trastorno de la impulsividad y el control atencional (TDAH-FFEE).

Nuestros datos siguen siendo congruentes con otros estudios cuya finalidad era estudiar la incidencia del TDAH en el prematuro. En un metanálisis reciente hallaron que el riesgo relativo era de 2,64 veces superior en el grupo pretérmino de desarrollar un trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la edad escolar (69). En otro estudio llevado a cabo en Liverpool con 280 prematuros menores de 32 semanas a la edad de 7-8 años puntualizaron una mayor frecuencia de problemas atencionales que en el grupo de los niños a término (70).

En relación al impacto de la edad gestacional y peso al nacer en los problemas atencionales y ejecutivos en nuestra muestra de prematuros no se reflejó una clara tendencia entre ellos. Respecto a la inquietud e impulsividad no hemos hallado diferencias significativas entre los tres grupos en los puntos de corte de 2 y 4 años de edad ($p < 0,1$ a los 2 años, $p < 0,2$ a los 4 años) y solamente a los 7 años observamos una tendencia a presentar más problemas de impulsividad a medida que disminuía la edad gestacional ($p < 0,08$), no así con el peso al nacer ($p < 0,7$). La explicación que podemos dar a este tema es la limitación de no haber controlado factores que han podido interferir en nuestros resultados como por

ejemplo, la situación económica y el nivel educativo de los padres principalmente. Además, el test utilizado para la detección del TDAH (test de Conners), validado como buen método para el diagnóstico de este trastorno, puede ser rellenado por los propios niños, por los profesores o por los padres. En nuestro caso fueron los padres los que contestaron el test. Es cierto que cuando se comparan los resultados de los padres con los obtenidos de los propios niños en la adolescencia o los profesores hay diferencias, y es más alta la incidencia en la valoración realizada por los padres (151). También otro hecho que ha podido influir en nuestros datos es la mayor sensibilización de la población a esta patología, al haberse incrementado sustancialmente la información sobre ella en los últimos años.

Sin embargo aunque existan variables de confusión que puedan afectar a nuestros resultados, y no podamos concluir con claridad la afectación de la EG y PN en la incidencia de problemas ejecutivos, sí que podemos confirmar que en nuestra población de prematuros hay un porcentaje elevado de problemas de inquietud, impulsividad y control atencional que ya se empieza a evidenciar a los 2 años de edad y que parecen reflejar una disfunción prefrontal. Estos datos son congruentes con las nuevas líneas de investigación que afirman que los niños pretérmino tienen un peor rendimiento en las pruebas ejecutivas, especialmente las que miden las capacidades de inhibición, control atencional, memoria de trabajo y planificación, que los niños a término (158). Estos datos nos indican la necesidad de continuar con estudios de seguimiento para investigar las disfunción ejecutiva en la infancia del niño prematuro con el fin de poder predecir problemas ejecutivos mayores.

5.3 EVOLUCIÓN DE LOS TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS.

5.3.1 DESARROLLO INTELECTUAL

El poder contar con un estudio evolutivo de los trastornos neurocognitivos gracias al programa de seguimiento de la Unidad de Neonatología del Hospital 12 de Octubre, ha sido el punto fuerte de este trabajo. Conocer el patrón de comportamiento de las secuelas neurocognitivas principales en nuestra población de prematuros es una información muy valiosa para mi trabajo como neuropsicológica pediátrica y una información muy útil para poder ofrecer a los nuevos padres de los niños prematuros.

En nuestros resultados respecto a al evolución de los CD/CI es esperanzadora, ya que en todos nuestro pacientes tuvieron el mismo patrón de comportamiento: un aumento de puntuaciones en los CD/CI a medida que pasaban los años. Y este mismo patrón se cumplía si lo analizábamos por edad gestacional y peso al nacer en los tres momentos de valoración, 2,4 y 7 años (tabla 72 y 73).

CD/CI			
EG/EDAD	2 años	4 años	7 años
< 28 s.	87,09	91,92	92,17
28-32 s.	92,46	96,09	98,82
33-36 s.	96,65	99,78	99,33

Tabla 72: Análisis evolutivo de el CD/CI según la edad gestacional

EG/EDAD	CD/CI		
	2 años	4 años	7 años
< 1.000g	87,93	91,37	91,21
1.000 – 1.499g	91,77	97,16	99,17
1.500-2.500g	97,37	100,92	101,25

Tabla 73: Análisis evolutivo de el CD/CI según la edad gestacional

Lo que sí que destacamos en nuestros resultados es que los niños de menor edad gestacional, <28 semanas, y los de menor peso al nacer, <1.000g, aumentaban menos puntos a los largo del tiempo en sus CD/CI que los de mayor edad gestacional y peso al nacer, con una diferencia de 9 puntos, siendo en ambos casos significativa ($p<0,0001$).

Nuestro resultados son similares a otros estudios, como el de Laura R. Ment y colaboradores, en el que observaron cómo el 45% de los niños estudiados (296 con peso menor de 1.250g) ganaban más de 10 puntos en los test intelectuales con el paso del tiempo (148). Sin embargo, no coinciden con el realizado por O'Brien en el que su población de estudio (151 paciente menor de 33 semanas) empeoraban con el paso de los años. Hubo un aumento significativo en la proporción de sujetos clasificados como deteriorados con discapacidad del 11% a los 8 a 22% a los 14-15 años de edad. La proporción de sujetos clasificados como deteriorados sin discapacidad aumentó de 16% a los 8 a 26% a los 14-15 años de edad. El CI disminuyó 104-95 de la infancia a la adolescencia, y más adolescentes (24%) exigieron un apoyo escolar respecto a los que tenían a la edad de 8 años (15%). Es importante destacar en este trabajo respecto al nuestro que su valoración se inició a la misma edad que el nuestro finalizó, lo que nos anima a continuar nuestro trabajo para conocer con mayor exactitud el progreso intelectual de nuestra población. Además destacamos que el CI de su grupo fue similar al hallado en el nuestro, considerados CI acordes a la media del test psicométrico que ambos utilizamos (WISC-R).

5.3.2 TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

El hecho de que no existan muchos trabajos sobre la evolución a largo plazo de las secuelas neurocognitivas en el pretérmino limita el poder contrastar nuestros resultados. No obstante los resultados de los estudios que hemos encontrado similares al nuestro van en la misma dirección que los hallados en nuestra población de prematuros. Un ejemplo es el trabajo de O'Brien y colaboradores que analizaron la evolución del desarrollo neurológico en su población y observaron que los niños con buen desarrollo neurológico a los 2 años de edad corregida se mantenía a los 3,5 y 5,5 años de edad, y por el contrario si hallaban una alteración del neurodesarrollo a los 2 años de edad corregida, ésta tendía a mejorar en edades posteriores (143). De la misma manera, en nuestro estudio apreciamos dos patrones de comportamiento: el primero y más frecuente, coincidiendo con el trabajo de O'Brien, fue una alta frecuencia de mantener el mismo diagnóstico en las tres revisiones, es decir que el niño que a los 2 años se le diagnosticó un alteración en el lenguaje se mantuvo a los 4 y 7 años de edad, por lo que no hallamos diferencias significativas en las puntuaciones de los test del lenguaje durante los 5 años de estudio. El siguiente patrón de comportamiento fue un cambio en la evolución del lenguaje, que sin embargo en el 50% de los niños empeoraron.

Un patrón diferente se halló en las funciones visoperceptivas. Hubo un cambio significativo, $p < 0,001$, en los 5 años de seguimiento. En nuestra población estas habilidades cambiaron ya en los 2 primeros años de seguimiento, en los que hubo una diferencia significativa en los resultados de los test visoperceptivos en las revisiones de los 2 y 4 años de edad ($p < 0,001$). Lo característico de estos cambios fue la dirección que tomaron los resultados de los test, ya que a los 2 años hubo un alto porcentaje de niños con alteración visoperceptiva que disminuyó a los 4 años de edad (74,4% versus 52%), sin embargo esto varió en la revisión de los 7 años, en la que el porcentaje de niños que presentaron alteraciones visoperceptivas fue superior al hallado a los 2 años de edad (82,3 versus 74,4%). Estos datos muestran que en nuestra población hubo de forma temprana alteraciones visoperceptivas que a los 4 años no se detectaron y que volvieron a expresarse a los 7 años de edad, lo que nos llevó a pensar en un empeoramiento de las habilidades visoperceptivas, que a los 2 años ya se manifestaban y que a los 7 se expresaban con mayor claridad al ser esta edad el más alto nivel del procesamiento visual necesario para la

adquisición de los procesos lectoescritores y matemáticos. De hecho, es la edad en la que se diagnóstica los problemas más frecuentes de aprendizaje como son la dislexia, la discalculia y la disgrafía, cuya causa principal es una alteración de las funciones visoperceptivas. Un ejemplo de ello fue el trabajo de Feldman HD y colaboradores que hallaron un mayor porcentaje de problemas de lectura en niños pretérmino en comparación con los niños a término, que atribuían a alteraciones de la sustancia blanca halladas a través del tensor de difusión (156). Nuestros datos son similares a los de otros trabajos que estudian la evolución de estas secuelas a largo plazo como el de Caravale B y colaboradores que siguieron a un grupo de 26 niños durante los primeros 5 años de edad y concluyeron que los niños pretérmino, incluso los prematuros tardíos, obtenían puntuaciones más bajas a largo plazo en las funciones visoperceptivas y visomotrices (144).

Otro de los puntos de interés fue conocer la evolución de los problemas conductuales y ejecutivos a lo largo de los años en los niños pretérmino. Gray RF y colaboradores estudiaron la prevalencia, la estabilidad y la predicción de los problemas de conducta en los prematuros. Para ello estudiaron los problemas de comportamientos en 869 niños de bajo peso la nacer a los 3, 5 y 8 años de edad. Los resultados que encontraron fueron que en un 20% de niños los problemas de comportamiento se mantuvieron a los 3, 5 y 8 años, concluyendo que el grupo de los niños pretérmino tenían el doble de la prevalencia de problemas de conducta que en la población general y que estos problemas mostraron estabilidad en el tiempo (153). Nuestros datos reflejaron un porcentaje mayor de niños que mantenían sus problemas de conducta a los largo de los 5 años de estudio; de hecho no hallamos diferencias significativas entre los problemas conductuales observados a los 2 años frente a los 7 años ($p < 0,6$). En nuestra población hay un despitage en los 2 primeros años de seguimiento en los que sí que hay cambios respecto a la conducta, 41 niños(41%) modificaron su conducta pero hubo interferencia en estos cambios ($p < 0,2$): 13 niños mejoraron su conducta a los 4 años y 16 empeoraron, lo que no nos arrojó información relevante. Lo que sí que se identificó con claridad en nuestro trabajo fue que a los 7 años hubo un número similar de niños con alteraciones respecto a los 2 años ($p < 0,6$) en este aspecto.

De todo nuestros datos se deduce que nuestra población de prematuros presenta alteraciones focales que se mantienen en el tiempo, y que exclusivamente las funciones visoperceptivas muestran un empeoramiento con dudas de que no sea un agravamiento de éstas a largo plazo sino una expresión más clara guiada por las demandas escolares. Estos

datos ponen de manifiesto la necesidad de realizar diagnósticos tempranos que faciliten la derivación a los centros rehabilitadores para poder intervenir sobre las secuelas neurocognitivas. Nuestros resultados no pueden generalizarse, ya que es un estudio principalmente descriptivo de nuestra población, sin embargo el hecho de que hallamos podido observar que existen alteraciones neurocognitivas, y que éstas son focales y que permanecen en el tiempo, lo consideramos un información muy valiosa para nuestro trabajo diario con esta población.

5.4 LA LESIÓN CEREBRAL EN EL NIÑO PREMATURO Y SU RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

La vulnerabilidad del niño pretérmino a sufrir lesiones cerebrales se considera un factor de riesgo en el funcionamiento global del niños. Como ya hemos mencionado en apartados anteriores, el cerebro del prematuro es especialmente susceptible a sufrir lesiones cerebrales, debido a su inmadurez y al tipo de vascularización cerebral a esa edad. La recogida de información sobre la lesión cerebral en nuestra población fue a través de la ecografía transfontanelar. Quizá puede considerarse una limitación en nuestro estudio no contar con imágenes más sensibles como las que puede ofrecerte la RMN craneal, sin embargo la ecografía cerebral se considera una técnica rápida y no invasiva que ofrece información relevante sobre el cerebro del niño prematuro.

En nuestra población hallamos que el 29,9% de niños sufrieron una lesión cerebral y de ellos el 73,2% coexistía más de una lesión. La lesión más frecuente fue el daño parenquimatoso (53,6%, 22 sujetos), seguida de la ventriculomegalia (41,5%, 17 sujetos) y de la HIV I (36,6%, 15 sujetos). El que la HIV ocupe el tercer puesto como patología cerebral en nuestra población no correlaciona con los estudios existentes sobre la lesión de los prematuros, ya que la HIV se considera la lesión más frecuente en esta población cuya causa es la inmadurez de la matriz germinal, tejido muy vascularizado con poco soportes estructural. Es cierto que esta patología ha disminuido en el tiempo como consecuencia de diversos avances, como la administración de esteroides prenatales o el empleo de surfactante (27, 32). Otra de las patologías cerebrales comunes en la población de prematuros es la LPV, sin embargo en nuestros estudio esta lesión se dio solamente en 2 sujetos.

El análisis de la relación de lesión cerebral con la EG y PN nos mostró cómo el grupo que presentó más lesiones fue el muy prematuro. Una de las explicaciones que se puede dar a este hallazgo es que los más pequeños que sobreviven tienden a nombrarse en las unidades de neonatología como "los más fuertes". No existe la posibilidad de contrastar esta hipótesis, pero sí que parece factible que el bebé de menor de 28 semanas que sobreviva indica una gran vitalidad y posiblemente menores complicaciones. Sin embargo, a pesar de los avances y los esfuerzos de los expertos, el niño extremadamente prematuro (menos de 28 semanas de gestación) y extremadamente de bajo peso al nacer (<1.000 g) mantiene un alto riesgo de muerte y discapacidad con el 30% y el 50% la mortalidad y, en los supervivientes, al menos 20% a 50% del riesgo de morbilidad (148). Nuestros datos reflejaron que en este grupo fue donde coexistió más de una lesión cerebral.

La mayor secuela neurológica estudiada en relación con la lesión cerebral ha sido la parálisis cerebral, que de hecho sigue afectando del 4,5% al 15% de los supervivientes según diferentes autores (15-17). Nuestro trabajo se ha enfocado en las secuelas neurocognitivas y se ha profundizado en la influencia de la lesión cerebral en el funcionamiento global del niño. Los datos en nuestra población mostraron que existía a los 2 años una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,03$) entre los CD de los niños con o sin lesión. La media de los CD de los niños con lesión cerebral era significativamente inferior al grupo sin lesión (85,66 versus 92,66). Además la media del CD a los 2 años de edad con lesión cerebral se consideraba una discapacidad límite de la inteligencia. Esta diferencia no se observó a los 4 y 7 años, aunque a los 4 años sí que hubo una tendencia a disminuir significativamente, $p < 0,08$, los CD en los niños con lesión respecto a los sin ella. Varios autores constatan los peores resultados observados en los diferentes test intelectuales en el grupo de pacientes pretérmino con lesión cerebral (64, 157-159).

5. 5. CONSIDERACIONES GENERALES

5. 5.1 LIMITACIONES

Las limitaciones que nos hemos encontrado en nuestra investigación fueron el carecer de un grupo control debido a dificultades técnicas insuperables como el hecho de no compartir variables indispensables que en nuestra población de estudio hemos recogido: tener realizada una ECO cerebral al nacer, exploraciones clínicas por los equipos de neurología y neonatología.

Otra de las limitaciones en nuestro estudio es no haber controlado variables confusas que pueden interferir en nuestros resultados como el nivel socioeconómico de los padres, el nivel educativo y/o los posibles tratamientos que hayan recibido los niños. Sin embargo, hemos intentado suplir esta carencia con la búsqueda bibliográfica de estudios similares, con la grata sorpresa de hallar resultados similares. También es cierto que las herramientas para las valoraciones neuropsicológicas son varias y la interpretación dependerá de la experiencia del evaluador, no obstante todas las pruebas utilizadas tienen un alto nivel de sensibilidad y especificidad lo que nos asegura una valoración objetiva de las funciones de interés.

Otro tema a tener en cuenta y que ha podido interferir en nuestros datos es el haber tenido niños con puntuaciones en los test muy dispares que hayan podido sesgar las medias. A pesar de ello, nuestra intención ha sido mirar de forma global el comportamiento de nuestra población. Para ello nos hemos basado en las medias grupales (clasificados por la edad gestacional y peso al nacer). Los resultados que hemos obtenido nos han facilitado una visión global de cómo están estos niños y la fuerza de la edad gestacional y el peso al nacer en el desarrollo y funcionamiento cerebral.

Otra cuestión que resaltamos es lo repetitivo que puede ser valorar las mismas funciones por edad gestacional y peso al nacer, pero hemos querido conocer si la influencia del peso al nacer o la edad gestacional era diferente. Si bien es cierto que los niños suelen tener un peso acorde a su edad gestacional, sin embargo en nuestro grupo detectamos que no siempre se da este comportamiento, existen niños con una edad gestacional a término pero un bajo peso al nacer. El conocer la importancia de cada una de estas variables nos ayuda en nuestro trabajo diario y nos facilita la posibilidad de informar a los padres sobre sus dudas respecto a sus hijos. De hecho, realizamos un estudio similar sobre la

ventriculomegalia detectada en el embarazo, la idea fue conocer cómo estaban los niños con esta patología a largo plazo para poder informar a los padres del pronóstico y poner en funcionamiento los tratamientos o derivaciones oportunas lo antes posible (158).

Otro de los temas a mencionar es el referente al número de pacientes reclutados, ya que el número de niños que acudieron a la consulta de neonatología del programa de seguimiento de prematuros es considerablemente mayor respecto a los que acudieron a la consulta de neuropsicología. La causa la desconocemos pero se baraja la hipótesis de que los pacientes que no acudieron a este tipo de consulta se podría deber al buen estado cognitivo o por el contrario a secuelas neurocognitivas importantes que han llevado a escolarizaciones específicas y no se ve la necesidad de valorar fuera lo que ya hacen en su propio centro escolar.

Otra de las limitaciones ha sido la falta de información de variables en alguno de los casos, por ejemplo no hemos podido registrar la EG y PN de todos los niños, alguno de ellos por el traslado de otro hospital y la falta de información recogida. Sobre las variables neurocognitivas no en todos los casos se pudo valorar todas las funciones, principalmente por el cansancio del niño.

5.5.1.1 EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER

Otro punto a destacar, ya comentado anteriormente, es la contemplación de la influencia del bajo peso al nacer en los trastornos en el neurodesarrollo. En nuestro trabajo, el bajo peso al nacer ha sido una variable influyente en el desarrollo cognitivo, comunicativo y/o ejecutivo, como ha sucedido con la edad gestacional. La presencia de alteraciones neurológicas menores en relación con el desarrollo cognitivo, sí que se ve incrementada en los niños de bajo peso al nacer, tanto en los nacidos a término como en los pretérminos. Confirmando estas afirmaciones, Tenovuo y colaboradores en un estudio llevado a cabo con más de 500 recién nacidos de bajo peso al nacer de los que tan sólo el 6% eran pretérmino, observaron a los 2 años de edad corregida como éstos adquirirían de forma más tardía la marcha, presentaban mayor frecuencia de alteraciones en el desarrollo o bien alteraciones en la comprensión que el grupo de RN con peso adecuado para su edad gestacional (159). Strauss y colaboradores encontraron resultados similares en un estudio llevado a cabo con más de 2.500 RN de BPEG donde valoraron entre otros resultados, el

desarrollo motor y cognitivo a los 7 años de edad, resultando que el grupo de BPEG tuvo una puntuación en el cociente intelectual 6 puntos inferior a los de peso adecuado, así como mayor frecuencia de alteraciones de la coordinación visomotora. No obstante cabe destacar que en este estudio la definición del BPEG no viene dada por el peso al nacimiento en función de la EG, sino que definieron como tal aquellos con peso al nacimiento por debajo de 2.500g (149).

El tener bajo peso para la EG, o lo que es lo mismo tener un bajo peso al nacer, y analizarlo de manera independiente, puede tener cierta repercusión en el pronóstico del neurodesarrollo del neonato, como hemos observado en el artículos anteriormente mencionado (149, 161).

Todo ello nos lleva a pensar que deberíamos seguir profundizando en los problemas de aprendizaje que acarrea nacer con una edad gestacional inferior a 32 semanas de gestación y/o un peso menor de 1.500 g, valorado de manera independiente.

5.5.1.2. VALORACIÓN NEUROCOGNITIVA A LOS 4 AÑOS DE EDAD

Nuestra investigación ha analizado a 138 niños a las edades de 2, 4 y 7 años de edad. En los datos obtenidos a los 2 años se detectaron problemas cognitivos que se presentaban como cocientes de desarrollo inferiores a la media del test psicométrico y que se traducen en trastornos de aprendizaje a la edad de 7 años. Creemos, firmemente, que estos trastornos se hallan también a los 4 años de edad, pero que en nuestro estudio no hemos sido capaces de detectar de forma convincente. Por ello, creemos necesario realizar evaluaciones más exhaustivas en estas edades, ya que los trastornos del neurodesarrollo quedan enmascarados por variables que en el día de hoy desconocemos. Detectar a tiempo estas alteraciones en el desarrollo nos permitiría ofrecer tratamientos que ayudarían en el futuro a prevenir o paliar problemas mayores.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los niños pretérmino estudiados no presentan afectación intelectual, sin embargo las puntuaciones en sus CD/CI son menores a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacer.
2. Las puntuaciones en los test intelectuales mejoran con el paso del tiempo entre los 2 y 7 años de edad, aunque el grupo de los niños de menor peso al nacer y/o edad gestacional son los que menor progresión experimentan.
3. Las funciones neurocognitivas de los niños pretérmino están alteradas en más de la mitad de los casos en los tres puntos de corte, independientemente de la edad gestacional y el peso al nacer
4. El desarrollo del lenguaje aparece alterado en más de la mitad de los casos, con un mantenimiento de esta alteración en los 3 puntos de corte.
5. Las funciones visoperceptivas de los niños pretérmino están alteradas en los tres puntos de corte. A los 7 años de edad estas alteraciones se incrementan, lo que repercute en el aprendizaje lectoescritor.
6. El tipo de conducta predominante en los niños pretérmino estudiados es el comportamiento inquieto, que se mantuvo en los 3 momentos de valoración.
7. Los trastornos de comportamiento que aparecen a los 2 años de edad se correlacionan con déficit de la atención e hiperactividad a los 7 años de edad.
8. El estudio de la capacidad de interferencia e impulsividad como componentes de las funciones ejecutivas prefrontales se encuentran afectadas a los 7 años de edad.

CONCLUSIONES

9. En nuestra población hubo una afectación de la capacidad atencional mostrando a los 4 años de edad un trastorno atencional de tipo inatento y a los 7 años un predominio del trastorno de hiperactividad de tipo impulsivo con limitada capacidad de inhibición
10. La proporción de trastornos neurocognitivos, lenguaje y visopercepción, es mayor en los niños con menor edad gestacional y/o peso al nacer. Sin embargo, los trastornos conductuales y la disfunción ejecutiva se presentan en una proporción independiente de la edad gestacional y/o peso al nacer.
11. La presencia de lesiones cerebrales en los niños pretérmino se relaciona con edad gestacional y/o peso al nacer. Las lesiones cerebrales aparecen con mayor frecuencia en el grupo de los niños muy prematuros (28-32 semanas y/o 1.000-1.499 g). Sin embargo, en los de menor edad gestacional y/o peso al nacer (<28 semanas y/o 1.000 g) hay un alto porcentaje de coexistencia de más de una lesión.
12. La lesión cerebral tiene una influencia negativa en el rendimiento cognitivo global del niño pretérmino.
13. La evaluación neuropsicológica realizada a los 4 años de edad se considera insuficiente al no detectar los problemas cognitivos que parecían ya existir a los 2 años y que reaparecen a los 7 años de edad, lo que plantea la necesidad de realizar evaluaciones más exhaustivas a esta edad.
14. Ante la variabilidad de trastornos en el neurodesarrollo que aparecen en los niños de nuestro estudio, la creación de un protocolo de seguimiento neurocognitivo específico garantizaría la correcta evaluación de las dificultades cognitivas y el

CONCLUSIONES

inicio precoz de tratamientos rehabilitadores bajo la supervisión de profesionales especializados.

15. La conclusión global de este estudio fue que en nuestra población detectamos que el nacimiento prematuro no se asocia a secuelas cognitivas globales, como retrasos intelectuales; pero que sin embargo sí que se asocia a secuelas focales y que éstas se mantienen a lo largo del tiempo.

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008;122:e662-e669.
2. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008;21:123-8.
3. Pallás Alonso CR ARM. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. *Evid Pediatr* 2008;4:26.
4. Eichenwald EC, Stark A R. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med.* 2008; 358:1700-11
5. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-671.
6. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ* 2006;332:937-9.
7. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005;115:396-405
8. Rennie JM. Perinatal management at the lower margin of viability. *Arch Dis Child* 1996.;74:F214–F218.
9. Lorenz JM. Survival of the extremely pre-term infant in North America in the 1990s. *Clinics in Perinatology* 2000;27:255–262.
10. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal

BIBLIOGRAFÍA

Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1632–1639. Synnes

11. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.

12. Lucey JF, Rowan CA, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, Horbar J, Carpenter J, Rogowski J, Soll RF. Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams--the Vermont Oxford Network experience (1996-2000). *Pediatrics* 2004 Jun;113(6):1559-66

13. Costeloe K, Hennesy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson A R. The EPICire study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106:659-71

14. Bylund B, Cervin T, Finnstrom O, Gaddlin PO, Kernell A, Leijon I, et al. Morbidity and neurological function of very low birthweight infants from the newborn period to 4 y of age. A prospective study from the south-east region of Sweden. *Acta Paediatr* 1998;87:758-63.

15. MB Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993- 1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-26.

16. MB Hack M, Fanaroff AA Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000;5:89-106

17. MB Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor G, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:725-31

18. MB Ancel P-Y, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatrics* 2014;14:97. doi:10.1186/1471-2431-14-97

BIBLIOGRAFÍA

19. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 2008;167:87-95.
20. MB Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84
21. Sullivan MC, Msall ME, Miller RJ. 17-Year Outcome of Preterm Infants with Diverse Neonatal Morbidities: Part 1, Impact on Physical, Neurological, and Psychological Health Status. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing* 2012;17(3):226-241.
22. Foulder-Hughes LA, Cooke RW. Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:97-103.
23. Msall ME, Tremont MR. Measuring functional outcomes after prematurity: developmental impact of very low birth weight and extremely low birth weight status on childhood disability. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(4):258-72.
24. Iriundo Sanz M, Burón Martínez E. Anticipación y preparación. Límites de la reanimación. En: *Manual de Reanimación Neonatal*. Ed Grupo de RCP Neonatal de la SEN. Editorial Ergón (2ª edición) Madrid 2007: 29-38
25. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
26. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:623-35.
27. Hogue CJ, Hoffman S, Hatch MC. Stress and preterm delivery: a conceptual framework. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15 Suppl 2:30-40.
28. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socioeconomic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:182-7.
29. Reijneveld SA, de Kleine MJ, van Baar AL, Kollee LA, Verhaak CM, Verhulst FC, et al. Behavioural and emotional problems in very preterm and very

BIBLIOGRAFÍA

low birthweight infants at age 5 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:F423-F428

30. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F11-F14

31. MB Hack M, Friedman H, Avroy A, Fanaroff MB. Outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics 1996;98:931-937

32. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2001;107:E1.

33. Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EIPAGE study. J Pediatr 2003;143:477-83.

34. Papile LA, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500g. J Pediatr 1978;92(4):529-34

35. Cabañas F., Adelina Pellicer. Lesión cerebral en el niño prematuro. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Neonatología:169-185

36. Bozynski ME, Nelson MN, Rosati-Skertich C, et al Children . Two year longitudinal followup of premature infants weighing less than or equal to 1,200 grams at birth: sequelae of intracranial hemorrhage. J Dev 1984;5:346-52

37. Pape KE, Bennett-Britton S, Szymonowicz W, Martin DJ, Fitz CR, Becker L. Diagnostic accuracy of neonatal brain imaging: a postmortem correlation of computed tomography and ultrasound scans. J Pediatr 1983; 102:275-80. 15

38. Mercuri E, Guzzetta A, Laroche S, Ricci D, vanhaastert I, Simpson A, Luciano R, Bleakley C, Frisone MF, Haataja L, Tortorolo G, Guzzetta F, de Vries L, Cowan F, Dubowitz L. Neurologic examination of preterm infants at term age: comparison with term infants. J Pediatr 2003 Jun;142(6):647-55.

BIBLIOGRAFÍA

39. Horwood LJ, Mogridge N, Darlow BA. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birth weight cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F12-F20
40. Resch B, Gedermann A, Maurer U, *Pediatrics J Pediatr* 1981;68:623-9. et . Neurodevelopmental outcome of hydrocephalus following intra-/periventricular hemorrhage in preterm infants: short- and long-term results. *Childs Nerv Syst* 1996;12:27-33.
41. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 Jul;87(1):F37-41
42. Simons CJ, Mandich M, Ritchie SK, Mullett MD. Assessment of motor development in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2000;20:172-5.
43. Mandich M, Simons CJ, Ritchie S, Schmidt D, Mullett M. Motor development, infantile reactions and postural responses of preterm, at-risk infants. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:397-405.
44. Kuban K, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, Share J, Rosenfeld D, Abiri M, DiSalvo D, Doubilet P, Kairam R, Kazam E, Kirpekar M, Schonfeld S.J White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *J Pediatr* 1999;134:539-46.
45. Palisano RJ. Use of chronological and adjusted ages to compare motor development of healthy preterm and fullterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:180-7.
46. Miller G, Dubowitz LM, Palmer P. Follow-up of pre-term infants: is correction of the developmental quotient for prematurity helpful? *Early Hum Dev* 1984;9:137-44.
47. Allen MC, Alexander GR. Gross motor milestones in preterm infants: correction for degree of prematurity. *J Pediatr* 1990;116:955-9.

BIBLIOGRAFÍA

48. Siegel LS. Correction for prematurity and its consequences for the assessment of the very low birth weight infant. *Child Dev* 1983;54:1176-88.
49. Wilkinson AR, Jiang ZD. Brainstem auditory evoked response in neonatal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:444-51.
50. Snashall SE. Deafness in children. *Br J Hosp Med* 1985;33:205-9.
51. Larroque B, Ancel PGroup. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-820
52. Bodeau-Livinec F, Marlow N, Ancel PY, Kurinczuk JJ, Costeloe K, Kaminski M. Impact of intensive care practices on short-term and long-term outcomes for extremely preterm infants: comparison between the British Isles and France. *Pediatrics* 2008;122:e1014-e1021.
53. Vohr B, Msall ME, Wilson D, Wright L, McDonald S, Kenneth P. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics* 2005;116(1):123-29
54. Cioni G, Bertuccelli B, Boldrini A, Canapicchi R, Fazzi B, Guzzetta A, Mercuri E. Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome, and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F134-40
55. Cooke RW, Foulder-Hughes L, Newsham D, Clarke D. Ophthalmic impairment at 7 years of age in children born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F249-53
56. Hellgrem K, Hellstrom A, Jacobson L, Flodmard O, Wadsby M, Martin L. Visual and cerebral sequelae of very low birth weight in adolescents. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:259-64
57. Platt MJ, Cans C Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krageloh-Mann I. Trends in cerebral palsy among infants of very low birth weight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50

BIBLIOGRAFÍA

58. Hernández N, Salas S, Garcia-Alix A, Roche C, Pérez J, Omeñaca F, Quero J. Morbilidad a los dos años de edad en niños con un peso al nacimiento menor de 1.500 g. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:320-327.
59. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, Prevalence, type, distribution and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review *Dev Med Child Neurol* 2008;50:334-340
60. Hernández N, Salas S, Garcia-Alix A, Roche C, Pérez J, Omeñaca F, Quero J. Morbilidad a los dos años de edad en niños con un peso al nacimiento menor de 1.500 g. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(4): 320-327
61. Boyd RN, Jordan R, Pareezer L, Moodie A, Finn C, Luther B, Arnfield E, Pym A, Craven A, Beall P, Weir K, Kentish M, Wynter M, Ware R, Fahey M, Rawicki B, McKinlay L, Guzzetta A. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. *BMC Neurol* 2013;13:57. doi: 10.1186/1471-2377-13-57.
62. Cuomo AV, Gamradt SC, Kim CO, Pirpiris M, Gates PE, McCarthy JJ, Otsuka NY. Health-related quality of life outcomes improve after multilevel surgery in ambulatory children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2007;27:653-7
63. Krageloh-Mann I, Petersen D, Hagberg G, Vollmer B, Hagberg B, Michaelis R. Bilateral spastic cerebral palsy: MRI pathology and origin: analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 379-97.
64. 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.
65. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:725-31.
66. Peterson J, Taylor HG, Minich N, Klein N, Hack M. Subnormal head circumference in very low birth weight children: neonatal correlates and schoolage consequences. *Early Hum Dev* 2006;82:325-34.

BIBLIOGRAFÍA

67. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-73.
68. O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008;122:e662-e669.
69. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:732-737.
70. Schiariti V, Hoube JS, Lisonkova S, Klassen AF, Lee SK. Caregiver-reported health outcomes of preschool children born at 28 to 32 weeks' gestation. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:9-15.
71. Van Baar AL, van Wasseanaer AG, Briet JM, Dekker FW; Kok JH. Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *J Pediatr Psychol* 2005;30(3):247-255.
72. Gray R, Petrou S, Hockley C, Gardner F. Self-reported health status and health-related quality of life of teenagers who were born before 29 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2007 Jul;120(1):e86-93.
73. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Bréart G, Kaminski M; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008;371:813-20.
74. Wolke D, Samara M, Bracewell M, Marlow N. for the EPICURE Study Group. Specific language difficulties achievement in children born at 25 weeks of gestation or less. *J Pediatr* 2008;152:256-262
75. Horwood LJ, Mogridge N, Darlow BA. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birth weight cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F12-F20

BIBLIOGRAFÍA

76. Msall ME, Tremont MR. Functional outcomes in self-care, mobility, communication, and learning in extremely low birth weight infants. *Clinics in Perinatology* 2000 27:381–401. Msall
77. Vohr BR, Msall ME. Neuropsychological and functional outcomes of very low birth weight infants. *Semin Perinatol* 1997;21:202-220. 3.
78. Waugh J, O'Callaghan MJ, Tudehope DI, Mohay HA, Burns YR, Gray PH, et al. Prevalence and aetiology of neurological impairment in extremely low birthweight infants. *J Paediatr Child Health* 1996;32:120-4.
79. Cooke RW, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child* 2003; 88:482-487
80. Marlow N, Hennessy EM, Bracewell M, Wolke D, for the Epicure Study Group. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics* 2007;120:793-803
81. Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J, Pierrat V, Rozé JC, Marpeau L, Thiriez G, Alberge C, Bréart G, Kaminski M, Marret S; Epipage Study group. Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS One* 2011;6(7):e21361
82. Aylward GP. Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Rev* 2002;8:234-240
83. Grunau RE, Whitfield MF, Davis C. Pattern of learning disabilities in children with extremely low birth weight and broadly average intelligence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:651-620
84. Marlow N, Wolke D, Bracewell M, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352:9-19
85. Wolke D. Psychological development of prematurely born children. *Arch Dis Child* 1998;78:567-570.
86. Caravale B1, Tozzi C, Albino G, Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Nov;90(6):F474-9.

BIBLIOGRAFÍA

87. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a metaanalysis. *JAMA* 2002;288:728-37.
88. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007;119:37-45.
89. Briscoe JI, Gathercole SE, Marlow N. Short-term memory and language outcomes after extreme prematurity at birth. *J Speech Lang Hear Res.* 1998 Jun;41(3):654-66.
90. Sommerfelt K, Andersson HW, Sonnander K, Ahlsten G, Ellertsen B, Markestad T, et al. Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child* 2000;83:25-30.
91. Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 1999 Feb;41(2):94-109
92. Zerbeto AB1, Cortelo FM2, Filho ÉB2. Association between gestational age and birth weight on the language development of Brazilian children: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:326-32.
93. Adams-Chapman I, Bann C, Carter SL, Stoll BJ; NICHD Neonatal Research Network. Language outcomes among ELBW infants in early childhood. *Early Hum Dev* 2015;91:373-9.
94. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, De Kleine MJK, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2009; 124: 251.
95. Demestre-Guasch X, Raspall-Torrent F, Martínez-Nadal S, Vila-Cerén C, Elizari-Saco MJ, Sala-Castellví P. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 291-8.
96. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, Van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009; 124: 717-28.

BIBLIOGRAFÍA

97. Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junqué C, Fernández- Espejo D, Segarra D, Bargalló N, et al. Thalamic changes in a preterm sample with periventricular leukomalacia: correlation with white-matter integrity and cognitive outcome at school age. *Pediatr Res* 2012; 71: 354-60.
98. Caravale B1, Tozzi C, Albino G, Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;(6):F474-9.
99. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD. Visuospatial and verbal fluency relative deficits in 'complicated' late-preterm preschool children. *Early Huma Dev* 2009;85;751-4
100. Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol.* 2002;8:71-82.
101. Aarnoudse-Moens CS, Smidts DP, Oosterlaan J, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N. Executive Function in Very Preterm Children at Early School Age. *J Abnorm Child Psychol* 2009;37:981-93.
102. Catale C, Meulemans T, Thorell LB. The childhood executive function inventory: confirmatory factor analyses and cross-cultural clinical validity in a sample of 8- to 11-year-old children. *J Atten Disord.* 2015;19:489-95.
103. Nosarti C, Al-Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain* 2002; 125: 1616-23.
104. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999; 353: 1653-7.
105. Stephens BE1, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:631-46.
106. Narberhaus A, Lawrence E, Allin MP, Walshe M, McGuire P, Rifkin L, et al. Neural substrates of visual paired associates in young adults with a history of very preterm birth: alterations in fronto-parieto-occipital networks and caudate nucleus. *Neuroimage* 2009; 47: 1884-93.

BIBLIOGRAFÍA

107. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics* 2004;114:736-43
108. Reijneveld SA, de Kleine MJ, van Baar AL, Kollée LA, Verhaak CM, Verhulst FC, Verloove-Vanhorick SP. Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 Nov;91(6):F423-8
109. Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Semin Perinatol* 2008;32:51-8.
110. Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2014;41:241-55.
111. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2003;111:e340-6.
112. Hille E, Den Ouden AL, Bauer L. School performance at nine years of age in very premature and very low birth weight infants: perinatal risk factors and predictors at five years of age. *J Pediatr*. 1994;125:426-34.
113. Litt J, Taylor HG, Klein N, Hack M. Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions. *J Learn Disabil*. 2005 Mar-Apr;38(2):130-41.
114. Salt A, Redshaw M. Neurodevelopmental follow-up after preterm birth :follow-up after two years. *Early Hum Dev* 2006;82:185-197
115. Grunau RE, Whitfield MF, Fay TB. Psychosocial and academic characteristics of extremely low weight (< 800 g) adolescents who are free of major impairment compared with term-born control subjects. *Pediatrics* 2004;114:e725-e723
116. Hagen EW, Palta M, Albanese A. School achievement in a regional cohort of children born very low birthweight. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:112-120
117. Hack M. Survival and neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Dec;45 Suppl 3:S141-2.

BIBLIOGRAFÍA

118. Pasma JW1, Rotteveel JJ, Maassen B. Neurodevelopmental profile in low-risk preterm infants at 5 years of age. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2(1):7-17.
119. Pasma JW1, Rotteveel JJ, de Graaf R, Stegeman DF, Visco YM. The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERs). *Early Hum Dev* 1992;31:113-29.
120. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103:273-7.
121. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-73.
122. Vollmer B, Roth S, Riley K, Sellwood MW, Baudin J, Neville BG, et al. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:348-52.
123. 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.
124. Landry SH, Fletcher JM, Denson SE, Chapieski ML. Longitudinal outcome for low birth weight infants: effects of intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15:205-18.
125. Fawer CL, Calame A, Furrer MT. Neurodevelopmental outcome at 12 months of age related to cerebral ultrasound appearances of high risk preterm infants. *Early Hum Dev* 1985;11:123-32.
126. Szymonowicz W, Yu VY, Bajuk B, Astbury J. Neurodevelopmental outcome of periventricular haemorrhage and leukomalacia in infants 1250 g or less at birth. *Early Hum Dev* 1986;14:1-7.
127. Lewis M, Bendersky M. Cognitive and motor differences among low birth weight infants: impact of intraventricular hemorrhage, medical risk, and social class. *Pediatrics* 1989;83:187-92.

BIBLIOGRAFÍA

128. Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junqué C, Fernández- Espejo D, Segarra D, Bargalló N, et al. Thalamic changes in a preterm sample with periventricular leukomalacia: correlation with white-matter integrity and cognitive outcome at school age. *Pediatr Res* 2012; 71: 354-60.
129. Nagasunder AC, Kinney HC, Blüml S, Tavaré CJ, Rosser T, Gilles FH, et al. Abnormal microstructure of the atrophic thalamus in preterm survivors with periventricular leukomalacia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:185-91
130. Shomstein S, Kravitz DJ, Behrmann M. Attentional control: temporal relationships within the fronto-parietal network. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1202-10
131. Fazzi E, Bova S, Giovenzana A, Signorini S, Uggetti C, Bianchi P. Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 974-81.
132. Narberhaus A, Lawrence E, Allin MP, Walshe M, McGuire P, Rifkin L, et al. Neural substrates of visual paired associates in young adults with a history of very preterm birth: alterations in fronto-parieto-occipital networks and caudate nucleus. *Neuroimage* 2009;47:1884-93.
133. Cooke RW, Abernethy LJ. Cranial magnetic resonance imaging and school performance in very low birth weight infants in adolescence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F116-21
134. Vohr B1. Speech and language outcomes of very preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:78-83.
135. Nosarti C, Al-Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain* 2002;125: 1616-23.
136. Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK, Aljabar P, et al. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *Neuroimage* 2006;32:70-8.
137. Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, Nosarti C, Al-Asady MH, Stewart AL, et al. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain* 2001;124:60-6.

BIBLIOGRAFÍA

138. Fearon P, O'Connell P, Frangou S, Aquino P, Nosarti C, Allin M, et al. Brain volumes in adult survivors of very low birth weight: a sibling-controlled study. *Pediatrics* 2004;114:367-71.
139. Peterson BS, Vohr B, Kane MJ, Whalen DH, Schneider KC, Katz KH, Zhang H, Duncan CC, Makuch R, Gore JC, Ment LR. A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children. *Pediatrics*. 2002;110:1153-62.
140. Chyi LJ1, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008;153:25-31.
141. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000 Oct 18;284(15):1939-47
142. Tasman W. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:141-3.
143. O'Brien F, Roth S, Stewart A, Rifkin L, Rushe T, Wyatt J. The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence. *Arch Dis Child* 2004;89:207-11
144. Caravale B, Mirante N, Vagnoni C, Vicari S. Change in cognitive abilities over time during preschool age in low risk preterm children. *Early Hum Dev* 2012;88:363-7
145. Foster-Cohen S1, Edgin JO, Champion PR, Woodward LJ., Early delayed language development in very preterm infants: evidence from the MacArthur-Bates CDI. *J Child Lang* 2007;34:655-75
146. Rugolo LM1. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:S101-10.
147. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, Lewis SW, Kingsley DP, Moseley IF, Foster O, Murray RM. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet*. 1999;353:1653-7.

BIBLIOGRAFÍA

148. Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, Duncan CC, Makuch RW. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 2003;289:705-11
149. Strauss RS1, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998;133:67-72.
150. Miller SP, Vigneron DB, Henry RG, et al. Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:621–632 16.
151. Ment LR, Hirtz D, Hüppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurol* 2009;8:1042-55.
152. Caravale B, Mirante N, Vagnoni C, Vicari S. Change in cognitive abilities over time during preschool age in low risk preterm children. *Early Hum Dev* 2012;88:363-7
153. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics*. 2004;114:736-43.
154. Zach LJ. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:141-3
Atkinson J, Braddick O. Visual and visuocognitive development in children born very prematurely. *Prog Brain Res* 2007;164:123-49
155. Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, and Brubakk A-M. Psychiatric symptoms in low birth weight adolescents, assessed by screening questionnaires. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14:226-236
156. Feldman HM, Lee ES, Yeatman JD, Yeom KW. Language and reading skills in school-aged children and adolescents born preterm are associated with white matter properties on diffusion tensor imaging. *Neuropsychologia* 2012;50:3348-62.
157. Glass HC1, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 2015;120:1337-51
158. Gómez-Arriaga P, Herraiz I, Puente JM, Zamora-Crespo B, Núñez-Enamorado N, Galindo A: “Mild-Term Neurodevelopmental outcome in Isolated Mild Ventriculomegaly Diagnosed in Fetal Life”. Source Fetal Medicine Unit- SAMID,

BIBLIOGRAFÍA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

159. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpää M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76:636-46.

160. Álvarez Mingorance, Pilar. Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar. Directora: Elena Burón. Tesis doctoral inédita, Universidad de Valladolid. Departamento de Pediatría 2009.

161. Marín Gabriel, Miguel Ángel. Edades de sedestación y marcha en recién nacidos pretérmino menores de 1500g. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Departamento de pediatría, 2011.

162. Camacho Salas, Ana Registro de parálisis cerebral infantil en el área 11 de la Comunidad Autónoma de Madrid: patrones de afectación neurológica y discapacidad. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Psiquiatría y Psicología médica, 2006.