

Seguimiento del desarrollo psicomotor de prematuros extremos mediante la Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK) cumplimentada por los padres y situación neuroevolutiva a los 2 y 5 años.

Elena Alcover Bloch

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Seguimiento del desarrollo psicomotor de prematuros extremos mediante la Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK) cumplimentada por los padres y situación neuroevolutiva a los 2 y 5 años.

**Tesis Doctoral
Elena Alcover Bloch
2010**

Director: Martí Iriondo Sanz

Co-director: Josep Figueras Aloy

Dedicatorias

Esta tesis está dedicada en primer lugar a mis abuelos Feliciano (RIP), Claudia (RIP) y M^a Aurora. Nadie ha seguido con igual pasión los lentos y titubeantes avances de este trabajo, y sus constantes “¿Y cómo va la tesis, chatita?” me han acompañado y animado en todo momento.

A mis padres, por quererme tanto y tan bien.

A mi hermano Carlos, el primer prematuro extremo que conocí y en quien radica la base de mi interés por la Pediatría en general y por estos diminutos e impacientes seres en particular.

A Mina, mi hija por nacer, cuya inminente llegada ha supuesto el revulsivo definitivo para finalizar este proyecto. A Benjamí, que me ha regalado a Mina, además de dos años llenos de paz y alegría. ¡Y sin cuyas maravillosas pantallas Apple de 30 pulgadas escribir esta tesis no hubiese sido lo mismo!

Agradecimientos

En un proyecto tan largo hay numerosas personas que han colaborado desinteresadamente, y no desearía olvidar a ninguna...

A mi tío Santi Garcia-Tornel, que me sugirió con acierto continuar su proyecto con la EDIK, aparte de brindarme toda la ayuda necesaria.

A Jeanette (RIP) y Louis Reuter (RIP), creadores de la EDIK, tan eficientes como encantadores, que tuvieron la amabilidad de interesarse por este estudio, guiarme en el mundo de los cuestionarios y asesorarme en todo momento. Su capacidad de ilusión y dinamismo a una avanzada edad han sido un gran ejemplo.

A Joneen Schuster, psicóloga ayudante del matrimonio Reuter, que me acogió calurosamente en mi visita a Ohio y con quien habré intercambiado no menos de un centenar de correos electrónicos plagados de preguntas. Su presencia constante a pesar de la distancia y su dirección estadística han sido valiosísimas.

A mi director Martí Iriondo, siempre dispuesto a encontrar un hueco en su apretada agenda para resolver las dudas e imprevistos, y sin cuyo sentido práctico y apoyo inquebrantable (a pesar del largo, larguísimo, trecho recorrido) nunca hubiese podido finalizar este estudio. Ho hem aconseguít, Martí!

A mi codirector, Josep Figueras, sin cuya experiencia y apoyo, tanto global como estadístico, nada de esto hubiese sido posible. ¡Gracias por ser el más raudo contestador de correos electrónicos del mundo!

Al Profesor Rafael Jiménez, por su amable supervisión e implicación.

A Anna Sanguinetti, que realizó concienzudamente la valoración psicológica de los 5 años, y sin cuyo testarudo empeño no hubiese sido posible conseguir la alta tasa de seguimiento. Al Dr. Andrés Nascimento, que realizó con igual profesionalidad la exploración neurológica.

A todos aquellos que durante un par de años recogieron con paciencia los cuestionarios para hacérmelos llegar (¡esas carpetas granates!). En el Hospital Sant Joan de Déu: Dres Campistol, Póo y Sans (gracias también a las dos últimas por su asesoramiento), y todas las amables terapeutas de Estimulación Precoz. En el Hospital Clínic: Dres Botet, Manera y Salvia.

A las enfermeras de las Unidades Neonatales del Hospital Sant Joan de Déu y del Hospital Clínic que soportaron con sonriente paciencia mis múltiples intromisiones a la “caza” de padres de prematuros y cuya complicidad resultó decisiva.

A Javier Krauel, que me brindó sus preciosos dibujos para alegrar la cubierta de esta publicación.

A Manolo Rodríguez-Miguélez, que aparte de su larga amistad me proporcionó su tesis doctoral y valiosa información sobre las escalas de gravedad.

A mi padre, que realizó con tanta meticulosidad como celeridad la corrección de estilo.

A todos aquellos que se han esforzado para que la lectura de esta tesis viese la luz (difícil, ¿lo conseguiremos?) antes que mi hija Mina, en especial a Pilar Ayneto y Ana Sáez. Gracias por vuestra eficacia y comprensión.

Y, “*last but not least*”, a todos los padres de prematuros extremos que contestaron con paciencia los cuestionarios y las llamadas telefónicas y acudieron a las visitas de seguimiento. Sin ellos y sin sus hijos nada de esto hubiese tenido sentido, y también a ellos va dedicada esta tesis.

Este proyecto hubiese sido inviable sin la concesión de las siguientes ayudas:

Beca “Ajuts d’Investigació de l’Hospital Sant Joan de Déu” por el trabajo “Detección precoz del retraso psicomotor en niños prematuros extremos por los padres, mediante la “Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK)” en la convocatoria de noviembre 1998.

“Ayuda a Proyectos de Investigación en Neonatología de la Sociedad Española de Neonatología (SEN)” el año 2003 por el trabajo “Seguimiento del desarrollo psicomotor de prematuros extremos por los padres mediante la Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK) y situación neuroevolutiva a los 4-5 años de edad”.

Abreviaturas

ABREVIATURAS

ABC: Área Bajo la Curva

BPEG: Bajo Peso para su Edad Gestacional

CD: Cociente de Desarrollo

CI: Coeficiente Intelectual

CIR: Crecimiento Intrauterino Retardado

CRIB: Clinical Risk Index for Babies

DE: Desviación Estándar

DBP: Displasia Broncopulmonar

ECN: Enterocolitis Necrosante

EG: Edad Gestacional

EDIK: Escala de Desarrollo Infantil de Kent

ESE: Estatus Socio Económico

FE: Funciones Ejecutivas

HIV: Hemorragia Intraventricular

IGMUN-II: Índice de Gravedad Máxima en UCI Neonatal, "versión 2"

LMPV: Leucomalacia Periventricular

LR: Likelihood Ratio

MDI: Mental Development Index (test de Bayley)

NRL: Neurológico/a/os/as

OEA: Otoemisiones Acústicas

PBF: Pérdida del Bienestar Fetal

PCI: Parálisis Cerebral Infantil

PEATC: Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral

Pmc: procesamiento mental compuesto

PN: Peso de Nacimiento

RM: Resonancia Magnética

RN: Recién Nacido/s

RNEBP: Recién Nacido de Extremadamente Bajo Peso

RNMBP: Recién Nacido de Muy Bajo Peso

RNPE: Recién Nacido Prematuro Extremo

RNPME: Recién Nacido Prematuro Muy Extremo

ROC: Receiving Operating Characteristics (curvas)

ROP: Retinopatía del Prematuro

RPM: Rotura Prematura de Membranas

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SNAP: Score for Neonatal Acute Physiology

SNAP-PE: Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension

SNC: Sistema Nervioso Central

TDA-H: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

Indice

INDICE

Abreviaturas	1
Indice	5
Introducción	13
1. Prematuros, causas, frecuencia, secuelas, necesidad de seguimiento, “estado de la cuestión”	15
1.1 Definición	15
1.1.1 A partir del peso de nacimiento	15
1.1.2 A partir de la edad gestacional	15
1.2 Frecuencia	16
1.3 Causas	17
1.4 Secuelas	18
1.4.1 Secuelas motoras	21
1.4.2 Secuelas sensoriales	22
1.4.2.1 Déficit auditivos	22
1.4.2.2 Déficit visuales (retinopatía, otros)	22
1.4.3 Secuelas cognitivas	23
1.4.3.1 Déficit cognitivo, global versus específico	23
1.4.3.2 Técnicas de imagen	25
1.4.3.3 Causas	26
1.4.3.4 Funciones ejecutivas	26
1.4.3.5 Resultados académicos	27
1.4.4 Alteraciones del comportamiento	27
1.4.4.1 Síntomas internalizantes y externalizantes	28
1.4.4.2 TDA-H	28
1.4.5 Secuelas múltiples	30
1.4.6 Adolescencia y vida adulta	30

1.5 Seguimiento	32
1.5.1 Desarrollo psicomotor	32
1.5.1.1 En RN a término	32
1.5.1.2 En prematuros	33
1.5.2 Importancia del seguimiento	35
1.5.3 Etapas del seguimiento	35
1.5.3.1 Primeros 2 años	35
1.5.3.2 Pre-escolar (2-6 años)	36
1.5.3.3 Escolar (7-12 años)	37
1.5.3.4 Adolescencia y vida adulta	38
2. Predicción del riesgo al alta	39
2.1 Factores perinatales	39
2.2 Técnicas de imagen	42
2.3 Sistemas de puntuación de gravedad, escalas de riesgo	44
2.3.1 Introducción	44
2.3.2 SNAP y derivados	45
2.3.3 CRIB y derivados	46
2.3.4 NBRS	47
2.3.5 IGMUN-2 y derivados	47
3. Métodos de evaluación, cuestionarios, su utilidad en el seguimiento	48
3.1 Cuestionarios	49
Justificación del estudio	51
Hipótesis y Objetivos	55
Hipótesis	57
Objetivos	57
1. Objetivo principal: utilidad de la EDIK en detección precoz	57
2. Objetivos secundarios	57

Pacientes y métodos	59
1. Muestra	61
1.1 Criterios de inclusión	61
1.2 Criterios de exclusión	61
2. Diseño	61
2.1. Fase de recogida de casos	61
2.1.1. Recogida	61
2.1.2. Variables estudiadas (padres, perinatales y clínicas)	62
2.1.3. Riesgo de secuelas al alta	64
2.2. Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK)	64
2.3. Fase de seguimiento	66
2.3.1. Situación a los 2 años (clasificación de las secuelas, PCI, neurosensorial, encuesta telefónica)	67
2.3.2. Situación a los 5 años (K-ABC, Achenbach, signos blandos, clasificación de las secuelas)	68
3. Análisis estadístico	72
3.1. Comparación con la cohorte	72
3.2. Validez interna del test	72
3.3. Fiabilidad y concordancia respecto a la unidad de atención precoz	73
3.4. Valor predictivo de la EDIK (Correlación de Spearman, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR y Exactitud, curvas ROC e índice de Kappa) a los 2 años	73
3.5. Valor predictivo de la EDIK (Correlación de Spearman, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR y Exactitud, curvas ROC e índice de Kappa) a los 5 años	77
3.6. Valor predictivo de la EDIK (correlación de Spearman y curvas ROC) a los 2 años, muestra restringida	77
3.7. Valor predictivo de la EDIK (correlación de Spearman y curvas ROC) a los 5 años, muestra restringida	77
3.8. Comparación con los perdidos	77
3.9. Búsqueda de variables perinatales a lo largo del primer año de vida (hasta los 14 meses) que pronostiquen la presencia de secuelas neurológicas mayores a los 2 años	77

3.10. Búsqueda de variables perinatales a lo largo del primer año de vida (hasta los 14 meses) que pronostiquen la presencia de secuelas neurológicas mayores a los 5 años	78
Resultados	79
1. Descripción de la muestra	81
1.1. Niños y padres	81
1.2. Comparación con la cohorte	83
2. Diagnósticos, variable “riesgo de secuelas al alta”	84
2.1 Diagnósticos clínicos	84
2.2 Riesgo de secuelas al alta	85
3. Cuestionarios EDIK (4, 8 y 12 meses)	86
3.1. Muestra global	86
3.2. Muestra restringida	87
4. Validez interna del test (Kappa y Pearson)	88
5. Situación a los 2 años	89
5.1. Muestra completa	89
5.2. Cuestionario telefónico para recuperar los perdidos en el seguimiento	93
5.3. Muestra restringida	94
6. Situación a los 5 años	95
6.1. Muestra completa	95
6.1.1. Test de Kaufman-ABC	95
6.1.2. Inventarios de comportamiento de Achenbach	96
6.1.3. Signos blandos	96
6.1.4. Valoración global	97
6.1.5. Evolución en el tiempo	100
6.2. Muestra restringida	101
7. Utilidad predictiva de la EDIK	102
7.1. Fiabilidad respecto a la unidad de atención precoz	102
7.2. Valor predictivo de la EDIK respecto a los resultados de los 2 años	103
7.3. Valor predictivo de la EDIK respecto a los resultados de los	105

5 años	
7.4. Valor predictivo de la EDIK (muestra restringida) respecto a los resultados de los 2 años.	109
7.5. Valor predictivo de la EDIK (muestra restringida) respecto a los resultados de los 5 años.	110
7.6. Análisis bivariante y multivariante de variables que pueden influir en el resultado a los 2 años	112
7.7. Análisis bivariante y multivariante de variables que pueden influir en el resultado a los 5 años	115
7.8. Comparación con los que se perdieron del estudio	118
Discusión	121
1. Muestra (comparación con cohorte)	123
2. Correlación maduración-EDIK	124
3. Validez interna del test	125
4. Situación a los 2 años	126
4.1 Secuelas	126
4.1.1 Secuelas motoras	126
4.1.2 Secuelas sensoriales	127
4.1.3 Secuelas cognitivas	127
4.1.4 Secuelas globales	128
4.2 Predicción	128
4.3 Muestra restringida	129
4.4 Análisis bivariante y multivariante a los 2 años	130
5. Situación a los 5 años	130
5.1 Secuelas	130
5.1.1 Secuelas motoras	130
5.1.2 Secuelas sensoriales	132
5.1.3 Secuelas cognitivas	133
5.1.4 Alteraciones de conducta	134
5.1.5 Secuelas globales	136
5.2 Predicción	138
5.2.1 Valoración global (eficiencia pronóstica, LR,	138

curvas ROC, correlación)	
5.2.2 Valoración cognitiva y conductual	139
5.2.3 Subclases de Edik	140
5.3 Muestra restringida	141
5.4 Análisis bivalente y multivalente a los 5 años	142
5.5 Por qué peor a los 5 que a los 2 años	142
5.6 Por qué peor a los 12-14 que a los 8 meses	143
6. Variable “riesgo de secuelas al alta”	144
7. Comparación con los perdidos	146
8. Poca predictividad general a la hora de valorar la evolución de los prematuros extremos	148
8.1 Predicción en el momento del alta	148
8.2 Predicción durante el primer año de vida	149
9. Limitaciones del estudio	151
10. Puntos fuertes del estudio	151
Conclusiones	153
Bibliografía	157
Anexos	177

Introducción

INTRODUCCIÓN

1. Prematuros, frecuencia, secuelas, necesidad de seguimiento, “estado de la cuestión”

Los niños pretérmino exigen una importantísima inversión en recursos, tanto humanos como económicos, y tanto durante su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) como durante su largo proceso de seguimiento (Lewit, 1995; Rogowski, 1998; Tucker, 2004; Wolke 98). No hay otro condicionante neonatal que implique un alto riesgo de minusvalía que se dé con tanta frecuencia como pesar al nacer menos de 1.500 g (Pallas, 2000; Thompson, 2005). En los países industrializados, el nacimiento prematuro es responsable de un 70% de la mortalidad neonatal y de un 75% de la morbilidad durante las primeras semanas de vida (Farooqi, 2005).

1.1 Definición

1.1.1 A partir del peso de nacimiento (PN)

La mayoría de estudios con prematuros los definen a partir del peso de nacimiento, porque hasta hace poco no se podía determinar de forma tan precisa su edad de gestación, y suelen clasificarse como:

- Recién Nacidos de Muy Bajo Peso (RNMBP), con un PN inferior o igual a 1.500 gramos.
- Recién Nacidos de Extremadamente Bajo Peso (RNEBP), con PN inferior o igual a 1.000 gramos (en algunos estudios con este término se refieren a PN inferior a 750g).

1.1.2 A partir de la edad gestacional (EG)

A causa del impacto del bajo peso para la edad gestacional, usar como criterio el PN condiciona por un lado poblaciones poco homogéneas y por otro el resultado final se predice con mayor precisión a partir de la edad gestacional

que del peso al nacer (Larroque 2008; Lorentz, 2001): sería por lo tanto más deseable utilizar el concepto de edad gestacional de cara a analizar resultados (Marlow, 2004; Farooqi, 2005), delimitando así, el efecto de la restricción del crecimiento intrauterino en esa población. Se define como:

- Recién Nacido Prematuro Extremo (RNPE), a los de EG inferior o igual a 31 semanas.
- Recién Nacido Prematuro Muy Extremo (RNPME) o gran inmaduro a los de EG inferior o igual a 28 semanas.

El segundo grupo presenta una morbimortalidad superior.

1.2 Frecuencia

La frecuencia estable de nacimientos de niños menores de 1.500 gramos lleva a pensar que los esfuerzos realizados para prevenir la prematuridad no han tenido el resultado esperado. Se conocen mejor algunas causas desencadenantes del parto prematuro, así como las condiciones maternas que elevan el riesgo de prematuridad, y se han hecho grandes avances en el cuidado prenatal. Pese a ello, la incidencia de la prematuridad extrema se mantiene constante, entre un 1 y un 2% (Larroque, 2004; Tucker, 2004), o incluso, con el aumento de gestaciones múltiples por los tratamientos de fertilidad, y la mayor intervención obstétrica, ha aumentado (McCarton, 1997; Stevenson 1994; Stoelhorst, 2005; Vohr 2005). De hecho, las técnicas de reproducción asistida por sí mismas, aun sin generar una gestación múltiple, aumentan la incidencia de prematuridad, probablemente por la manipulación (trauma cervical, riesgo de infección) y la mayor prevalencia de patología uterina o de RN pequeños para la edad gestacional, que puede motivar un aumento de la intervención obstétrica (Helmerhorst, 2004; Van Voorhis, 2006). En nuestro país las cifras de prematuridad no son tan elevadas como en Estados Unidos o Japón, y la incidencia de prematuridad extrema en España en el año 2007 (datos del Instituto Nacional de Estadística) fue del 0,80% (en Cataluña del 0,76%).

1.3 Causas

Existen diferentes factores que se consideran de riesgo, aunque la mayoría de éstos son poco modificables con acciones preventivas o terapéuticas. Se clasifican en cuatro grandes grupos (Mercer, 1996; SEGO, 1997):

- riesgo demográfico (entre estos destaca la raza y el nivel socioeconómico),
- riesgo conductual (el principal el tabaquismo),
- riesgo médico y obstétrico previo al embarazo (los más importantes son el antecedente de parto prematuro, la pérdida fetal en el segundo trimestre y las anomalías uterinas y cervicales),
- riesgo del embarazo actual (sobre todo la gestación múltiple, las anomalías placentarias y las hemorragias).

Aparte de estos factores de riesgo se describen, clásicamente, las siguientes causas principales (o subtipos clínicos):

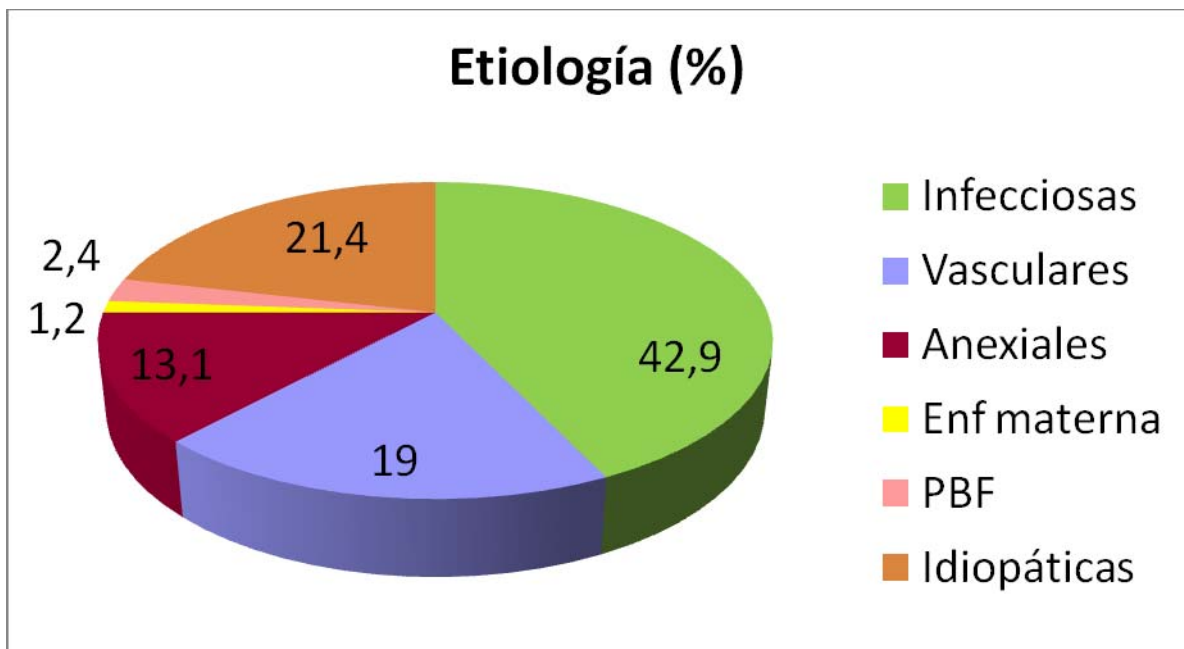
- Medicamento indicado o iatrogénico (35%)
- Rotura prematura de membranas (RPM) (25%)
- Espontáneo o idiopático (40%)

Un artículo realizado en nuestro medio (Álvarez, 2009) propone un algoritmo para la clasificación etiológica de la prematuridad que, más allá de esta clásica división en 3 grupos, controvertida por su imprecisión y la posibilidad de admitir distintos criterios, distingue entre “causa próxima principal” y “causas asociadas”. La prematuridad de causa electiva o “por indicación médica” se establece como categoría previa e independiente, incluyendo después 7 grandes categorías como causa principal:

1. Inflamatorias (RPM y afines) e infecciosas
2. Vasculares (restricción del crecimiento intrauterino y afines, enfermedad hipertensiva del embarazo)
3. Maternas locales o anexiales (malformación uterina, incompetencia cervical, placenta previa, etc.)
4. Maternas generales (Diabetes, epilepsia, enfermedad autoinmune, causas sociales, etc.)

1. Patología fetal (Hidrops, tumores, cardiopatías, etc.)
2. Pérdida del bienestar fetal (PBF)
3. Idiopáticas

Se puede asimismo incluir concausas e incluso factores de riesgo más remotos. Según datos propios del Hospital Sant Joan de Déu con todos los nacimientos prematuros < 34 semanas del año 2007 y de procedencia interna (n=84), utilizando este sistema de clasificación, se encuentra que, a diferencia de la clasificación clásica, la causa de prematuridad más frecuente es la infecciosa (43%), seguida, ahora sí, de la idiopática (21%), la vascular (19%) y la anexial (13%).



Etiología de la prematuridad (nueva propuesta de clasificación). Porcentajes.

1.1 Secuelas

En los últimos 30 años, con la aparición de los cuidados intensivos neonatales y avances como el uso de corticoides prenatales, la administración de surfactante en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina, o la mejoría de la nutrición neonatal, ha disminuido la mortalidad, sobre todo en el grupo con peso de nacimiento menor de 1.000 g (Spitzer, 1998; Stoelhorst, 2005), y si se tomase como medida el simple aumento de años de

vida, la neonatología sería la especialidad de más éxito en la medicina actual (Tyson, 1995; Wolke, 1998). En efecto, los datos de supervivencia de los últimos años hubiesen sido totalmente inesperados hace tan sólo unas décadas. Sin embargo, ha ido aumentando la preocupación por el correcto desarrollo y la calidad de vida de estos recién nacidos de bajo peso que sobreviven cada vez más (Aarnoudse-Moens, 2009; Wood, 2000). A pesar de los avances reseñados, la morbilidad se mantiene (Fanaroff, 2003; Horbar, 2002; McCormick, 1997; O'Shea, 1997; Piecuch, 1998; Taylor 1998), por lo que de hecho el número absoluto de ex prematuros con secuelas se ha incrementado, especialmente en el grupo con peso menor de 1.000 g (Thompson, 2005). Muchos trabajos sugieren un aumento de las discapacidades (alteraciones neurosensoriales, así como parálisis cerebral o retrasos del desarrollo) relacionado con el mayor riesgo potencial de los recién nacidos de peso extremadamente bajo (Anderson, 2003; Emsley, 1998; Vohr, 2000; Wilson-Costello, 2005).

La mayoría de autores halla una correlación entre el menor peso de nacimiento y la mayor presencia de secuelas neurológicas (Hack, 1995; Marlow, 2004; Marlow, 2005, Thompson, 2005; Vohr 2000).

La incidencia de secuelas oscila (en parte, según los estudios se refieran únicamente a secuelas graves o incorporen también secuelas moderadas o leves en su cómputo) entre el 36-56% en los de peso menor a 1.000 g, y el 14-36% en los de peso entre 1.000 y 1.500 g (Bhutta 2002; Gassió, 1995; Hemgren, 2002; Thompson, 2005; Wallace, 1997; Wilson-Costello, 2005). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, por déficits metodológicos (uso de test anticuados, tamaños muestrales pequeños, heterogeneidad de cohortes y metodología y falta de información sobre los "perdidos") y el alto costo y dificultad del seguimiento a largo plazo, probablemente la verdadera incidencia de secuelas en esta población esté además infravalorada (Halsey, 1993; Wolke, 1994; Wolke, 1999). En efecto, debido al aumento histórico en los Coeficientes Intelectuales (CI) (Flynn, 1999; Teasdale, 1987), también llamado efecto Flynn, las medias y desviaciones estándar de los manuales suelen ser inferiores a las medidas en poblaciones control - más inferiores cuanto más antiguo sea el estudio normativo -, por lo que se tiende a infravalorar las

secuelas (Wolke, 1994; Wolke 1999). Por el mismo motivo, la implantación de la segunda versión del test de Bayley (Bayley, 1993) a partir de 1993 (la primera era del año 1969), con puntuaciones medias más exigentes (entre 12 y 15 puntos menores), podría explicar los peores, pero más reales, resultados en los estudios que utilizaron esta segunda versión (Vohr, 2000). Sin embargo, la publicación de la tercera versión de este test (Bayley-III), en 2006 (Bayley, 2006), mostró sorprendentemente el efecto contrario: las puntuaciones en un grupo de 102 niños a los que se les pasaron ambas versiones eran unos 7 puntos superiores en la última versión que las del Bayley-II (Harcourt, 2007). Los autores apuntan a dos posibles explicaciones: por un lado, y a pesar del efecto Flynn, cambios en la composición demográfica de las muestras normativas, de 1988 y 2000 respectivamente, ya que, entre otras diferencias, los padres del año 2000 presentaban más estudios. Parece que dicho efecto Flynn está decreciendo recientemente, sobre todo en la población infantil, probablemente debido a cambios en la composición de la población (Zhu, 1999). Por otro lado, en la muestra normativa del 2000 se incluyeron un 5% de casos clínicos, de forma que el Bayley-III fuese más representativo de la población real.

De todas maneras, en la misma línea a favor del uso de grupos control, Marlow y col (2005), en su seguimiento de prematuros de peso extremadamente bajo (con EG inferior a 26 semanas), hallaron a los 6 años un 21% con déficit cognitivo, pero dicho porcentaje se elevaba a casi el doble, un 41%, cuando se comparaban con una muestra control (a término) de la misma edad. Queda pues patente la necesidad de contar con un grupo control si se pretende conseguir una medición real de la incidencia de secuelas.

La heterogeneidad también dificulta comparar los diferentes estudios de seguimiento, dados los distintos sistemas para clasificar las secuelas, las diferentes edades en las que se evalúan los pacientes, etc. El uso de diferentes conceptos como el peso de nacimiento (más común) o la madurez (la edad gestacional) también lleva a confusión, ya que cuando se selecciona a partir del peso de nacimiento pueden englobarse niños con mayor edad gestacional (y por lo tanto mayor madurez) pero con menor peso dado un retraso del crecimiento intraútero.

Aún y así, resulta curioso que la percepción de los neonatólogos a la hora de aconsejar a los padres con pronósticos sobre el porcentaje de mortalidad y morbilidad para cada edad gestacional de prematuros muy extremos, suele llevarles a pronósticos más pesimistas que la realidad (Blanco, 2005) al sobreestimar la incidencia de secuelas.

1.1.1 Secuelas motoras

Según algunos autores, la secuela más frecuente en este grupo de pacientes es la parálisis cerebral infantil (PCI), que afecta entre un 2 y un 15%, pudiendo alcanzar hasta un 20 ó 25% en los de muy baja edad gestacional (Hernández, 2005; Marlow, 2004; Vohr, 2005; Wilson-Costello, 2005). La PCI se define como un trastorno del tono postural y del movimiento, de carácter persistente, pero no invariable, secundario a una agresión no progresiva en un cerebro inmaduro. La forma más habitual es la espástica. Suele ser del tipo dipléjico, con una distribución caudal del alcance de la disfunción, y en relación bastante directa con la hemorragia intracraneal grave (Spitzer, 1998) y especialmente la leucomalacia periventricular (LMPV), que causan lesión a nivel de la cápsula interna (Hack, 1999): según algunos autores (Holling, 1999) apenas un 3% de los prematuros sin anomalías ecográficas presenta secuelas motoras. Otros autores consideran que la correlación de la PCI con lesiones detectables mediante ecografía cerebral no es completa (Marlow, 2004) y hasta una tercera parte de los afectados por PCI puede no presentar anomalías ecográficas (Ancel, 2006; Hansen 2004a).

Aunque la incidencia de PCI había mostrado previamente una ligera disminución, en la década de los 90 en el grupo de grandes prematuros se mantenía estable (Valleur, 2004). Incluso, a medida que sobrevivían RN más inmaduros, parecía darse un aumento de PCI en esas edades gestacionales menores (Wilson-Costello, 2005), para luego estabilizarse al conseguir cuidados neonatales óptimos (Pharoah, 1990). En efecto, un estudio reciente que engloba varios centros europeos sí pone de manifiesto una disminución de la incidencia de PCI en los RN de PN inferior a 1.500 g, que ha pasado de ser del 6% en 1980 al 3,9% en 1996. Este descenso es más pronunciado en el grupo con PN entre 1.000 y 1.500 g, aunque se apunta a una tendencia en los últimos años a disminuir también en los menores de 1.000 g (Platt, 2007).

1.1.2 Secuelas sensoriales

Se distinguen problemas auditivos o visuales.

1.1.2.1 Déficit auditivos

Los déficits auditivos son frecuentes en los prematuros extremos, alrededor de un 3,2% (Hille, 2007), alcanzando un 11% de sordera en menores de 1.000 g (Vohr, 2000; Payás, 2000) o un 12% en los de EG inferior a 28 semanas, con numerosos factores de riesgo identificados: asfixia perinatal, ventilación mecánica prolongada y oxigenoterapia por más de 90 días. Otros factores como la acidosis, hiperbilirrubinemia, el tratamiento con algunos fármacos (furosemida, inotrópicos y aminoglicósidos), y sobre todo la acción conjunta y prolongada de todos ellos, favorecería la aparición de hipoacusia neurosensorial (Marlow, 2000). También es frecuente la sordera de transmisión, favorecida por intubaciones prolongadas y la displasia pulmonar (Gray, 2001).

1.1.2.2 Déficit visuales

- Retinopatía:

La retinopatía de la prematuridad consiste en una enfermedad vasoproliferativa que, como su nombre indica, afecta a RN prematuros. En efecto, raramente se observan retinopatías en los niños con un PN superior a 1.500 g y con una EG superior a 32 semanas. Las formas agudas de retinopatía, que se complican con un desprendimiento de retina, se dan con mayor incidencia en los niños más inmaduros (EG inferior a 26 semanas) (Wheatley, 2002), con cifras de ceguera que alcanzan el 3-6% en los menores de 1.000 g. Aunque ha disminuido la frecuencia de ceguera, gracias a su tratamiento actual mediante la fotocoagulación con láser, siguen produciéndose miopías agudas y trastornos de la visión periférica (Fielder, 2001).

- Otras alteraciones visuales:

Diferentes trabajos muestran la alta prevalencia de alteraciones visuales en los RNMBP, más frecuentes a menor EG (O'Connor, 2002; Vohr, 2000,). Comparados con RN con PN normal, los RNMBP presentan un riesgo entre 2 y 3 veces mayor de secuelas visuales: disminución de la agudeza visual (miopía,

hipermetropía, astigmatismo y anisometropía), estrabismo, alteraciones de la visión en color y defectos del campo visual (O'Connor, 2002; Saigal, 2001). Aunque los déficits de refracción y el estrabismo suelen ser diagnosticados, las frecuentes alteraciones neuro-visuales a menudo pasan desapercibidas (Valleur, 2004).

La mayor incidencia de morbilidad oftálmica se asocia con la retinopatía de la prematuridad grave (estadios 3 y 4), aunque también los prematuros sin retinopatía tienen un peor pronóstico visual que el grupo control, y resulta difícil atribuir qué parte de causalidad le corresponde a la prematuridad en sí (por alteraciones en el crecimiento ocular, funciones visuales reducidas y un mayor riesgo de estrabismo) y qué parte a la retinopatía (O'Connor, 2002).

1.1.3 Secuelas cognitivas

La prevalencia de trastornos cognitivos en los prematuros extremos es extremadamente variable en la literatura médica, y oscila entre el 4,8% de Aziz y col. (2005) (que sólo incluyen a niños con retraso mental, es decir con Mental Development Index (MDI) en el test de Bayley o CI menor de 3 DE) y el 37% de Vohr y col. (2000). Dicha prevalencia es todavía mayor, hasta un 41% de retraso cognitivo, si se mira el resultado a más largo plazo, a los 6 años, y en un grupo de prematuros muy extremos (EG inferior a 26) (Marlow, 2005), que en esta y otras series (Larroque, 2008) es la secuela principal, seguida, eso sí, de PCI. Aunque las secuelas mayores como el retraso mental (así como la PCI o los déficits neurosensoriales graves) tienen una incidencia relativamente baja, hay cada vez mayor evidencia de dificultades más sutiles a partir de la edad escolar en los ex prematuros supuestamente sin secuelas.

1.1.3.1 Déficit cognitivo, global versus específico

Aunque la mayoría de prematuros extremos inicia la escolaridad sin secuelas cognitivas mayores, comparados con sus compañeros sanos muestran peores resultados cognitivos de forma global (Hack, 1994; Saigal, 1991). Muchos estudios (Bhutta, 2002; Cooke, 2003; Pharao, 1994; Wolke, 1999) concuerdan en otorgar a los 6-7 años un CI medio entre 5 y 11 puntos inferior en RN prematuros extremos respecto a controles a término (y comparables a nivel sociodemográfico). Estas diferencias se incrementan a medida que disminuye

el peso de nacimiento (Bhutta, 2002; Thompson, 2005; Vohr, 2000), llegando a los 24 puntos de diferencia del estudio EPICure (Marlow, 2005) entre prematuros con EG inferior a 26 semanas y el grupo a término. Sin embargo, la mayoría de test neuropsicológicos utilizados (Wechsler, McCarthy) requieren de habilidades como el lenguaje y funciones visuales y visomotoras, y es clásica la discusión sobre si las dificultades de los prematuros se deben a un menor CI (déficit global) o a déficits neuropsicológicos más específicos (Pietz, 2004). En esta última línea, y basándose en el hecho de que incluso niños de muy bajo peso con cocientes de inteligencia normales presentan más problemas de aprendizaje (Grunau, 2002), algunos autores lo atribuyen a dificultades en determinadas áreas como cálculo mental, viso-motora, habilidades motoras finas y espaciales, mientras que las verbales parecen estar mejor conservadas (Sommerfelt, 1998; Taylor, 1995).

En la línea contraria, Schermann y Sedin (2004), así como Roth y col. (1994), Wolke y Meyer (1999) y Marlow y col. (2005), encontraron que los prematuros, y en especial los prematuros extremos, mostraban peores resultados de forma global. Estos peores resultados son más marcados en el procesamiento simultáneo, lo que reflejaría una mayor afectación del hemisferio derecho. Parece que el hemisferio izquierdo podría funcionar con poca intervención del derecho, mientras que el hemisferio derecho es más dependiente del izquierdo, por lo que tales diferencias en el rendimiento entre el procesamiento secuencial y simultáneo podrían deberse a una alteración de la comunicación interhemisférica, que podría ser secundaria a alguna lesión neurológica relacionada con la prematuridad (Roth, 1993). Además, rara vez se halla un déficit cognitivo específico aislado (Wolke (1994) ataca estudios previos por sobreestimación de diferencias significativas entre CI global y test específicos, en parte por usar muestras normativas en vez de grupos control): los prematuros extremos presentan déficits cognitivos múltiples, o globales. Esto sugiere que la habilidad para percibir, procesar e integrar diferentes estímulos al mismo tiempo (procesamiento simultáneo) es clave a la hora de explicar estos múltiples déficits cognitivos. Sí parecen tener dificultades motoras específicas en tareas como la articulación y la calidad del habla, pero en general el problema parece más global, por dificultades a la hora de integrar información compleja. Ello apoyaría la hipótesis de una lesión cortical global

más que lesiones en áreas específicas, con atrofia o adelgazamiento de la sustancia blanca y migración y mielinización tardía o incompleta, y por lo tanto dificultades en la conexión entre diferentes zonas del cerebro (Cioni, 1992; Fujii, 1993; Goto, 1994; Klein, 1989; Skranes, 1993). Tales lesiones podrían ser producto de agresiones a la sustancia blanca - lesiones cerebrales subcorticales isquémicas o por infartos (Whitaker, 1996; Whitaker, 1997) - o debidas a un crecimiento cerebral insuficiente en pacientes con largos cuidados neonatales y dificultades para recuperar el retraso somatométrico. Otros autores (Breslau, 1995; Marlow, 2004) apoyan también esta idea de que la mayoría de las dificultades de los ex prematuros se deben a un CI global bajo más que a déficits cognitivos específicos.

1.1.3.2 Técnicas de imagen

Cooke y col. (1999) estudiaron RN (n=87) con PN inferior a 1.500 g y mostraron, en un 42,5 %, alteraciones en la resonancia magnética (RM): LMPV, dilatación ventricular, adelgazamiento del cuerpo calloso y, al ser comparados con una cohorte a término, cerebros más pequeños y un también menor cuerpo calloso. Sin embargo, no se pudieron correlacionar estas alteraciones en la RM con diferencias en el CI, ni menor habilidad motora, ni mayor incidencia de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDA-H), ni pudieron tampoco correlacionar las medidas del cerebro con el rendimiento escolar, y los autores concluyen que las dificultades escolares de los RNMBP estarían pues más relacionadas con un peor crecimiento (global y especialmente del cerebro) postnatal que con lesiones cerebrales perinatales. Pero en cambio, Peterson y col. (2000) estudiaron los volúmenes de determinadas áreas cerebrales en ex prematuros a los 8 años de vida que mostraron un tamaño desproporcionadamente inferior del córtex sensorimotor, de otras zonas corticales, del cuerpo calloso, de la amígdala, del hipocampo y de los ganglios basales. Dichas diferencias se asociaron con resultados cognitivos significativamente inferiores (diferencia media 23,5) y una mayor incidencia de TDA-H y otras alteraciones de conducta. En la misma línea, Steward y col. (1999) hallaron anomalías (alteraciones en ventrículos, en el cuerpo calloso y de la sustancia blanca) en las RM cerebrales de más de la mitad de ex prematuros (EG inferior a 33 semanas) a los 14 años, que se

correlacionaban con una mayor incidencia de alteraciones neurocognitivas y de conducta.

1.1.3.3 Causas

En el grupo de RN de extremadamente bajo peso (menor de 1.000 g) se evidencia una todavía mayor incidencia de secuelas del neurodesarrollo y comportamiento a largo plazo (edad escolar y adolescencia), incluso en ausencia de lesiones hemorrágicas o isquémicas. Podría deberse a una compleja interacción de diferentes variables clínicas (displasia pulmonar del prematuro, apneas y bradicardias recurrentes, hipotiroidismo transitorio del prematuro, hiperbilirrubinemia, déficits nutricionales y administración de glucocorticoides) y condiciones ambientales estresantes como déficits de interacción con el cuidador, ruido constante o exceso de exposición lumínica. Todos estos insultos biológicos y ambientales, que se asocian a menudo con la prematuridad extrema, actúan sobre neuronas en desarrollo, especialmente sensibles. En efecto el frágil cerebro en desarrollo de los prematuros es extremadamente vulnerable a lesiones debidas a los siguientes factores: 1. Hemorragia de la sustancia blanca periventricular y/o isquemia; 2. Interrupción de uno o más de los eventos organizativos en el desarrollo cerebral (relevancia de las neuronas subplaca); 3. Desarrollo transitorio de una mayor expresión de receptores glutaminérgicos en los ganglios basales; 4. Especial vulnerabilidad del hipocampo a la hipoxia-isquemia (Perlman, 2001).

1.1.3.4 Funciones ejecutivas

Estudios como el de Harvey y col. (1999) con prematuros de peso de nacimiento extremadamente bajo (RNPEB) muestran de nuevo que, incluso con medidas de la inteligencia general dentro de la normalidad, este grupo presenta a los 5 años diferencias significativas cuando se valoran las **Funciones Ejecutivas** (FE) y esto podría dificultar posteriormente el aprendizaje. Este término abanico de FE, sobre el cual se ha investigado de forma creciente en la última década, se refiere a funciones neurocognitivas que incluyen la planificación, organización, flexibilidad cognitiva, atención selectiva y control inhibitorio. Estas actividades, alojadas en el córtex prefrontal, son básicas para la atención, memoria y aprendizaje, y Pennington y Ozonoff

(1996) las describen como el comportamiento que engloba la capacidad de planificar, inhibir y manejar información para lograr futuras metas. Falta por definir si tales déficits son permanentes o únicamente un retraso madurativo transitorio, pero en todo caso las funciones ejecutivas influyen en actividades diarias y en la habilidad para secuenciar y organizar comportamientos (Wallner-Allen, 1997), y se ha señalado una peor conducta adaptativa y de socialización en RN de extremadamente bajo peso, cosa que predice de forma clara un peor rendimiento escolar posterior (Rosenbaum, 1995). Aarnoudse-Moens y col. (2009) en su reciente meta análisis sitúan también los déficits en las FE en el origen del bajo rendimiento escolar y de los problemas de conducta de los prematuros extremos. Dichas dificultades ejecutivas podrían deberse a interrupciones de circuitos corticales y subcorticales que conectan las regiones frontales, estriadas y talámicas (Aylward, 2005).

1.1.3.5 Resultados académicos

Cuando se analizan los resultados escolares de los ex prematuros extremos se hallan mayores dificultades en matemáticas y ortografía sobretodo, seguidas de la lectura (Aarnoudse-Moens, 2009).

1.1.4 Alteraciones del comportamiento

Las secuelas conductuales y las dificultades psicológicas y psiquiátricas afectan a entre el 20 y el 50% de los grandes prematuros (Valleur, 2004), y si se consideran los trastornos de aprendizaje leves y de conducta, el porcentaje de secuelas aumenta (Stjernqvist, 1995; Wolke, 1999). En efecto, los ex prematuros extremos también presentan un mayor riesgo de problemas de conducta, especialmente en el sexo masculino, (y de nuevo mayor a menor peso de nacimiento) (Breslau, 1988; Sommerfelt, 1993), que interfieren en su ya de por sí comprometido rendimiento escolar (Bhutta, 2002; Stevenson, 1999). Los prematuros con retraso del crecimiento intrauterino parecen presentar todavía más problemas de conducta que los de un peso correcto para su edad gestacional (McCormick, 1997).

Se han postulado diferentes posibles mecanismos para estos problemas de conducta, que en todo caso no se deben a diferencias culturales como demostraron Hille y col. (2001) en su estudio comparativo de 4 cohortes

(alemana, holandesa, estadounidense y canadiense), sino que tienen una base biológica. Por un lado, las complicaciones perinatales pueden llevar a insultos en el Sistema Nervioso Central (SNC) y de ahí a un TDA-H, posiblemente por lesiones en la sustancia blanca. A su vez el TDA-H dificulta el establecimiento de relaciones de amistad y la socialización, y las dificultades de los prematuros a la hora de procesar simultáneamente múltiples estímulos también pueden interferir en situaciones sociales que requieren esa facultad de integrar diferentes situaciones. Por otro lado están las posibles diferencias en el estilo parental: dadas las dificultades en el periodo neonatal puede darse una tendencia a la sobreprotección, con percepciones diferentes por parte de estos padres y una posterior respuesta socioemocional inadecuada en los hijos.

1.1.4.1 Síntomas internalizantes y externalizantes

Dichos problemas de conducta se dividen a grandes rasgos en síntomas de tipo Internalizante (caracterizado por ansiedad, depresión, quejas somáticas y problemas de relación) y síntomas de tipo Externalizante (caracterizado por trastornos de conducta, conducta antisocial, agresividad verbal y búsqueda de atención), siguiendo la clasificación de Achenbach (1983). Predominan los primeros, los de tipo internalizante (Aarnoudse-Moens, 2009; Wolke, 1998), aunque algún estudio también ha hallado conducta desafiante (Pharoah, 1994; Sommerfelt, 1993) o aumento tanto de los síntomas externalizantes como internalizantes (Bhutta, 2002). También se ha descrito un patrón de timidez y retraimiento (Nadeau, 2001; Weisglas-Kuperus, 1993), así como escasas habilidades sociales.

1.1.4.2 TDA-H

De forma más específica, entre las alteraciones del comportamiento destaca el síndrome o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDA-H) (sobre todo los problemas de atención) (Hille, 2001; Ibañez, 2004; Saigal, 2001; Saigal, 2003; Stjernqvist, 1995; Taylor, 1998b; Wolke, 1998). Botting y col. (1997) hallaron un 23% de niños con TDA-H a los 12 años en una población con PN < 1.500 g, frente a la prevalencia del 6% en la población nacida a término. Bhutta y col. (2002) encontraron un riesgo de TDA-H en prematuros extremos mayor del doble (RR 2,64; 95% IC 1,85-3,78) respecto a grupos

control a término. Aun cuando se controlan una serie de variables que pueden actuar como factores de confusión, el bajo peso al nacer resulta un factor de riesgo independiente para TDA-H. Parece que lesiones parenquimatosas y de dilatación ventricular se relacionan con este TDA-H, lo que sugiere un origen más biológico (en la afectación del SNC) que social de estos trastornos en los prematuros extremos (Whitaker, 1997). Este mayor riesgo se podría relacionar con diferencias atencionales precoces, ya que en mediciones de la capacidad de atención se han encontrado diferencias entre niños a término y pre-término. En efecto, los prematuros precisan de más tiempo de atención para procesar la información (Rose, 1983). Durante el primer año de vida muestran peor memoria de reconocimiento visual, de reconocimiento táctil y menor permanencia del objeto. También son menos capaces de reclutar, mantener y variar la atención durante la fase de familiarización de la memoria de reconocimiento visual (Rose 2001), y muestran menor atención focalizada durante la exploración de objetos que los niños a término (Ruff, 1984), así como latencias más largas para iniciar la exploración (Ruff, 1986). Presentan mayores dificultades para mantener la atención selectiva necesaria para el aprendizaje (Langkamp, 1999). Tienen asimismo patrones de exploración menos organizados (Ruff, 84; Ruff, 86) y mayor necesidad de soporte por parte del cuidador durante la interacción (Rocissamo, 1983). Algunos autores relacionan su déficit de atención con alteraciones en la memoria secuencial (Nadeau, 2001).

Según Marlow (2004), no queda claro si se dan más problemas de tipo internalización que externalización, mientras que lo que sí queda ampliamente confirmado es la ya comentada mayor prevalencia de TDA-H. Tampoco Hille y col. (2001) hallaron diferencias significativas en las escalas internalizantes o externalizantes excepto las internalizantes en una única cohorte (Holanda), aunque las puntuaciones en las escalas de dificultades sociales, de pensamiento (alucinaciones visuales o auditivas, conductas repetitivas) y de atención sí fueron 0,5-1,2 DE más elevadas que en la población control, destacando de nuevo los problemas de atención.

1.1.5 Secuelas múltiples

Aunque para una descripción más clara y didáctica se han detallado las secuelas por apartados, y muchos estudios se centran tan sólo en algunas de las de mayor impacto, cuando se recogen las dificultades en todos los campos se hallan únicamente alrededor de un 40% de ex prematuros libres de todo tipo de secuelas a los 4-5 años, mientras que aproximadamente la mitad del resto presentan dificultades de más de un tipo (Van Baar, 2005; Woodward, 2009). En cohortes de prematuros con PN extremadamente bajo como la finlandesa, apenas una cuarta parte de los pacientes se consideran libres de toda secuela a los 5 años (Mikkola, 2005). Valorar todas las áreas es pues de suma importancia ya que por un lado limitarse a sólo algunas secuelas concretas llevaría a subestimar la incidencia global real, y por otro lado pacientes con afectación múltiple pueden presentar mayores dificultades en su escolaridad, con un potencial desarrollo en cascada de trastornos a medida que transcurren los años.

1.1.6 Adolescencia y vida adulta

Los problemas persisten o, según algunos autores, se acentúan, al entrar en la adolescencia. Según Saigal y col. (2001), incluso los RNMBP que parecen “sanos” durante la infancia pueden tener importantes limitaciones en actividades de la vida diaria durante la adolescencia. O’Brien y col. (2004) hallaron, en un seguimiento comparativo a los 8 y 14-15 años de una cohorte de prematuros con EG menor de 33 semanas, que en la adolescencia aumentaba de forma significativa el porcentaje de individuos con secuelas mayores (del 11 al 22%) y menores (del 16 al 26%), el CI global medio disminuía de 104 a 95, y que más adolescentes requerían soporte escolar (24% frente al 15% a los 8 años). Las limitaciones académicas se acentúan en la aritmética (Saigal, 2000). Aunque no está claro si estos resultados son consecuencia de un deterioro real de las funciones neurocognitivas, o si reflejan simplemente una patología cerebral preexistente que ante un entorno más complejo y exigente condiciona un peor rendimiento, está claro que el futuro cognitivo de estos pacientes no deja de ser preocupante. Una posible explicación neuropatológica es que a edades tempranas las funciones cognitivas se localizan en áreas subcorticales y no es hasta pasados los

primeros años que el córtex gana en importancia funcional (Goldman-Rakic, 1998). En la misma línea, Saigal y col. (2000) demostraron un empeoramiento en las habilidades matemáticas entre los 8 años y la adolescencia en un grupo de RNEBP, a pesar del frecuente (aproximadamente en la mitad) soporte escolar y de la estabilidad del CI. Los trastornos del comportamiento se mantienen, sobre todo en lo que respecta a los trastornos generalizados del desarrollo (Stevenson, 1999). En esta línea, Hack y col. (1995, 2004) han demostrado que al entrar posteriormente en la edad adulta, no sólo persisten los problemas de neurodesarrollo y de fracaso escolar, sino que también se da una mayor incidencia de psicopatología.

En cambio, Aarnoudse-Moens y col. (2009) en su amplio estudio de meta análisis no encuentran que los ex prematuros empeoren académicamente con la edad, ni se acentúen los trastornos de conducta ni aumente el deterioro de funciones neurocognitivas, sino que se mantienen estables (tampoco disminuyen su distancia respecto a los grupos control con la edad). También el meta análisis de Bhutta y col. (2002) muestra estabilidad en el tiempo de las diferencias entre prematuros y los grupos control. Así pues, aunque obviamente los riesgos y déficits tras la prematuridad extrema no desaparecen durante la adolescencia, parece que las diferencias respecto a los nacidos a término no aumentan, y una amplia parte tiene éxitos académicos equivalentes a sus coetáneos. Cuando se pasa a adolescentes ex prematuros extremos un cuestionario para medir el nivel de psicopatología, no se hallan diferencias significativas con el grupo control a término (Saigal, 2003). Y a pesar de que una menor proporción cursa estudios superiores, los RNMBP también presentan una menor probabilidad de participar en conductas de riesgo (menor incidencia de uso de alcohol y drogas), lo que sugiere que su integración social no se ve significativamente afectada (Hack, 2002; Marlow, 2004). Los jóvenes adultos ex prematuros extremos no muestran tampoco una menor satisfacción respecto a su calidad de vida ni una menor autoestima (Hack, 2004). Se piensa que posiblemente la familia y factores medioambientales alteren la vivencia subjetiva de las limitaciones de estos ex prematuros y les permitan así este nivel de satisfacción sobre su calidad de vida (Saigal, 2007).

1.2 Seguimiento

1.2.1 Desarrollo psicomotor

Distinguimos entre el desarrollo psicomotor en niños a término y en los prematuros.

1.2.1.1 En RN a término

Durante la infancia, la adquisición progresiva de habilidades es la tarea principal del sistema nervioso y denominamos desarrollo al reflejo de esta maduración. Se ha debatido mucho acerca de este concepto de desarrollo, hasta que en la actualidad y simplificando, se aceptan dos modelos: el interaccional, que considera que el desarrollo es fruto de la acción simultánea de factores genéticos y ambientales, y el modelo transaccional, según el cual los factores genéticos y ambientales, dotados de plasticidad, se modifican mutuamente.

El término desarrollo psicomotor se debe a Wernicke y por consenso se limita a los dos primeros años de vida (Iceta, 2002). Se considera normal aquel desarrollo que adecua la adquisición de habilidades con una determinada edad, a pesar de que no exista una clara limitación temporal entre lo aceptado como normal y lo patológico. “Cuanto más lejos se encuentre un niño del promedio, en cualquier aspecto, menos probable es que sea normal” (Illingworth, 1992). De todas maneras, en el desarrollo existe variabilidad fisiológica, aparte de un tipo poco frecuente de trastornos transitorios del desarrollo a los que Illingworth llamó “disociaciones del desarrollo” que consisten en el retardo de un área concreta del desarrollo siendo las demás áreas normales.

El desarrollo normal del lactante lleva consigo cambios en diversas áreas como son: la evolución de las reacciones arcaicas (tónico cervical asimétrico o posición de esgrima, tónico laberíntico, reacción de Moro, *grasping* o reflejo tónico-flexor de la mano y reflejo de Galant), el desarrollo motor grosero, la evolución de la motricidad fina, la sensorial y la que afecta a las áreas del lenguaje y social.

- Motor: Para que el acto motor voluntario evolucione con normalidad es necesario por un lado una progresiva diferenciación de los actos amplios e indiferenciados a otros precisos y concretos, que haya una proyección céfalo-caudal y que además suceda de axial a distal. Todo ello es

posible porque el tono muscular evoluciona disminuyendo la hipertonía flexora de las extremidades y aumentando el tono del tronco, lo cual facilita los movimientos. También sirve de ayuda la disolución de los reflejos arcaicos y la aparición de las reacciones de equilibrio. Así pues, con la desaparición del reflejo tónico-cervical asimétrico se libera la extremidad superior de su actitud en espadachín y permite el acercamiento de los brazos a la línea media. Respecto a la motricidad fina, el desarrollo de las funciones de la mano se aprecia desde los 4 meses aproximadamente, y termina con la consecución del trípode manual (postura que adoptan los dedos pulgar, índice y medio para sostener el lápiz) allá entre los 4 y 6 años. Es necesaria la desaparición de los reflejos tónico-flexores de la mano y la reacción tónico cervical asimétrica y lograr una coordinación con la vista para que la manipulación comience.

- Desarrollo social: el niño irá adquiriendo unos patrones de conducta que le servirán para su interacción con el medio, dado que por naturaleza es un ser social. La variabilidad en este campo es muy amplia, ya que además del temperamento individual y de la maduración del sistema nervioso existen gran cantidad de factores ambientales y educacionales que influyen en su desarrollo.
- Lenguaje y comunicación no son lo mismo; la utilización del lenguaje supone un canal de comunicación exclusivo de la especie humana que se pone en marcha durante el primer año de vida. El lactante tiene muchas formas de comunicación pre-verbal: reír, gritar, rabieta, extender los brazos para que lo cojan, cerrar la boca al ofrecerle comida, etc. Pero una o dos semanas después de comenzar a sonreír a su madre empieza a vocalizar las vocales a, u, e, y posteriormente añade consonantes, balbuceos, bisílabos, y luego palabras específicas que más adelante juntará (Iceta, 2002).

1.2.1.2 En prematuros

- Edad corregida

Dado que la fecha de nacimiento en los prematuros extremos es muy anterior al momento previsto de parto, que es cuando el feto alcanza la madurez

necesaria para sobrevivir sin problemas en el medio extrauterino, a la hora de valorar tanto la somatometría como el nivel de desarrollo de estos pacientes, no se utiliza la edad cronológica, sino que se les aplica el concepto de edad corregida: la que tendría el niño si hubiera nacido a la 40ª semana de gestación (se restan pues las semanas de prematuridad). De esta forma se compensa, aunque de forma parcial (a pesar de la corrección el desarrollo no es igual a los niños a término), ese lapso de tiempo de vida intrauterina que les ha faltado y permite las valoraciones del desarrollo. La práctica habitual es utilizar la edad corregida hasta los 24 meses, momento a partir del cual se estima que las variaciones de escasos meses ya no son significativas, aunque también se propone alargar el tiempo de aplicación de la edad corregida: hasta los 30 meses en prematuros con EG entre 27 y 32 semanas, e incluso hasta los 36 meses en aquellos con EG menor de 27 semanas.

- Variaciones de la normalidad

El ambiente en el que los prematuros crecen durante sus primeras semanas de vida es radicalmente diferente al intrauterino. Por ello, los patrones de desarrollo acaban siendo distintos, sin ser necesariamente patológicos. El desarrollo psicomotor está enlentecido durante los dos primeros años, sobre todo en su vertiente motora, hecho que puede inducir a errores diagnósticos tanto por exceso (diagnosticando una secuela neurológica cuando no existe), como por defecto (retrasando el inicio de medidas rehabilitadoras). Es importante conocer la hipertensión transitoria del prematuro y el retraso motor simple.

- Hipertensión transitoria del prematuro

Se caracteriza por un aumento del tono muscular en la exploración neurológica entre los 3 y los 18 meses de edad, que no modifica la adquisición motora ni se asocia con secuelas neurológicas. Parece relacionarse con la falta de flexión fisiológica intraútero al final de la gestación y con la acción precoz de la fuerza de gravedad en músculos inmaduros.

- Retraso motor simple

Consiste en un enlentecimiento en la adquisición de las habilidades normales con una exploración neurológica normal o con mínima hipotonía. Es característico de niños con problemas médicos que requieren hospitalizaciones

frecuentes en los que, al recuperarse de las patologías, desaparece en poco tiempo el retraso motor. Se considera retraso motor cuando no se ha adquirido la sedestación estable ni la marcha autónoma a los 9 y 16 meses de edad corregida respectivamente.

1.2.2 Importancia del seguimiento

La detección precoz de niños con trastornos del desarrollo es de suma importancia, ya que no sólo permite iniciar de forma temprana una terapia eficaz en los casos que puedan beneficiarse de ella, sino también mejorar el pronóstico de los casos no tratables, aparte de permitir a las familias obtener recursos y ayudas (Glascoe, 1995). La llegada de un prematuro es un acontecimiento altamente estresante que puede poner a prueba el equilibrio de ambos padres y el funcionamiento familiar (Miles, 2007); la familia requiere de soporte tanto durante el ingreso como durante los primeros años de un hijo que no se ajusta a las expectativas previas de los padres, y que puede presentar, además, una serie de secuelas. En efecto, aparte de trastornos del desarrollo, los prematuros pueden presentar una serie de complicaciones médico-quirúrgicas que también implican la necesidad de una monitorización de cerca. El riesgo elevado de secuelas en la población de prematuros extremos justifica pues plenamente el seguimiento, tanto desde un punto de vista médico como socioeconómico. Por otro lado, un programa de seguimiento sistematizado con una exhaustiva recogida de datos también revierte positivamente en el centro, ya que permite un control de calidad de la atención obstétrica y perinatólogica y un mejor conocimiento del desarrollo y de las patologías de los prematuros.

1.2.3 Etapas del seguimiento

1.2.3.1 Primeros 2 años

Durante los primeros dos años se realizan frecuentes visitas, con el fin de detectar precozmente déficits sensoriales y trastornos del desarrollo y, de ser necesario, poder iniciar estimulación en los Centros de Atención Precoz.

Los dos años es una edad estándar para valorar la evolución de los prematuros, ya que la mayoría de secuelas neurológicas o sensoriales de importancia ya han sido probablemente identificadas (Marlow, 2004). Previamente, algún diagnóstico de PCI podría no ser exacto (Nelson, 1982), y

la hipertensión transitoria del prematuro también puede arrojar confusión, sobre todo alrededor del año (Bracewell, 2002). Los niños clasificados con secuelas mayores a los dos años, suelen clasificarse de la misma manera a los seis años y con posterioridad (Roth, 1994).

A esta edad los factores ambientales (el estatus socio económico, ESE) empiezan a influir de forma marcada en los resultados de los test, las habilidades cognitivas y motoras empiezan a independizarse, se desarrollan el lenguaje y habilidades de razonamiento y empieza a poderse hacer cierta predicción del rendimiento en la primera etapa escolar (Vohr, 2004; Weisglas-Kuperus, 1993a), aunque con muchas reservas, ya que no se puede esperar detectar tan tempranamente alteraciones en el desarrollo cognitivo, sobretodo en áreas específicas. En efecto un cociente de desarrollo en los primeros dos años no es suficientemente predictivo de un cociente intelectual posterior ni de problemas de aprendizaje (Larroque, 2004).

Desgraciadamente no hay un único test para evaluar el desarrollo psicomotor los primeros dos años de vida, definido como test de referencia o “gold standard”. Un meta análisis encontró 80 estudios que utilizaban ¡25 pruebas diferentes para valorar el desarrollo de RN de bajo peso (Aylward, 1989)! Los más usuales son, en la literatura anglosajona, la escala de desarrollo infantil de Bayley, que ya va por su tercera edición revisada (Bayley, 2006), y mide el desarrollo mental y motor entre el mes y los 42 meses, y la escala de desarrollo mental de Griffiths, que permite medir el desarrollo psicomotor y social entre los 0 y 8 años (Griffiths, 1970), y en la literatura francesa el test de Brunet-Lézine, para niños entre 2 y 30 meses, revisado entre los años 1994 y 1996 (Josse, 1997).

1.2.3.2 Pre-escolar (2-5 años)

En esta segunda etapa, con un seguimiento ya más espaciado, se busca detectar secuelas más sutiles, de aparición más tardía, como trastornos del aprendizaje o de conducta, que pueden darse en niños con un desarrollo y un CI dentro de la normalidad.

Entre los 3 y 4 años se empieza a poder medir la inteligencia, así como el desarrollo de conceptos, habilidades pre-académicas, indicadores tempranos de funciones ejecutivas y capacidades de integración viso-motora. También

pueden diferenciarse mejor las habilidades verbales de las no verbales. Puede hacerse ya una predicción aceptable de resultados posteriores, como mostraron Hansen y col. (2002) con el CI a los 4 años en un grupo de prematuros extremos respecto al posterior funcionamiento escolar. A partir de los 3 años es determinante la influencia del ESE, el soporte social y otros factores ambientales. Empiezan a poderse medir trastornos de la atención y otros trastornos de conducta (Vohr, 2004). Además, con la edad surgen disfunciones cognitivas leves pero altamente prevalentes, parece que por el desarrollo cortical mantenido y el aumento de la demanda de áreas emergentes. Woodward y col. (2009), en su seguimiento de toda una cohorte de prematuros extremos (EG menor o igual a 33 semanas) mostraron a los 4 años una alta incidencia de secuelas: 16% PCI, un tercio con retraso cognitivo de leve a grave, entre un tercio y un cuarto con retraso del lenguaje, y una alta prevalencia, entre el 16% y el 24%, de trastornos emocionales y de conducta, con predominio del TDA-H. De hecho únicamente un 40% de la muestra (frente a un 74% en el grupo control) se hallaba libre de cualquier tipo de trastorno; los autores insisten en la necesidad de detectar estas dificultades ya en la etapa preescolar, cuando se instauran importantes bases tanto cognitivas como de conducta que, junto al funcionamiento motor, sentaran los pilares para el posterior éxito social y académico.

Diferentes test evalúan a los niños de estas edades, entre los que destaca la escala McCarthy, publicada originalmente en 1972 y cuya revisión de la adaptación española se remite a 2006, que permite valorar el desarrollo cognitivo y motor de niños de entre 2 años y medio y 8 años (McCarthy, 2006), y la escala de desarrollo mental de Griffiths que permite medir el desarrollo psicomotor y social entre 0 y 8 años (Griffiths, 1970).

1.2.3.3 Escolar (6-12 años)

A partir de los 6 años, en la etapa escolar, van perfilándose con más detalle las secuelas más sutiles, tanto cognitivas como de comportamiento, y, aparte del CI, puede empezar a medirse el rendimiento académico. Para esto último disponemos de un amplio abanico de test, los más indicados son aquellos con escalas normativas para cada edad y curso y puntuaciones alrededor de una media de 100 (Desviación Estándar (DE) de 15), entre los que destacan, en la

literatura anglosajona: *Woodcock-Johnson Tests of Achievement* (valora lectura y matemáticas), *Wide Range Achievement Test* (valora matemáticas, lectura y ortografía), *Wechsler Individual Achievement Test* (valora matemáticas, lectura y ortografía) y el *Woodcock Reading Mastery Test-Revised* (valora la lectura). En nuestro país suele utilizarse la versión española del *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* (WISC-R). Aparte de una medida global de la inteligencia mediante el CI, la evaluación neuropsicológica incluye también la medida de funciones específicas como el lenguaje, la memoria, la atención, la coordinación, las tareas visomotrices, el razonamiento no verbal y la resolución de problemas. El lenguaje y la función visomotriz son de las áreas más evaluadas, encontrándose en la población de prematuros extremos un peor rendimiento en los test respecto a los grupos control a término, de forma independiente a los valores de CI. Una medida indirecta del rendimiento escolar puede obtenerse a partir de la adaptación escolar, insuficiente si se detecta la necesidad de educación especial, de refuerzo escolar o de escolarización por debajo del nivel que le correspondería por la edad.

1.2.3.4 Adolescencia y vida adulta

Dado que las consecuencias adversas de la prematuridad todavía persisten en la adolescencia, los programas de seguimiento deberían prolongarse hasta la vida adulta, haciendo especial hincapié en las dificultades académicas o de comportamiento.

La necesidad de refuerzo escolar probablemente aumente con la edad del niño, al aumentar la complejidad de los contenidos académicos. Así los adolescentes nacidos con muy bajo peso tienen un riesgo entre 8 y 10 veces mayor de necesitar ayuda escolar que los nacidos a término (Saigal, 2001). No sólo persisten los problemas de neurodesarrollo y de fracaso escolar, sino que también se da en esta población una mayor incidencia de psicopatología (Hack, 1994; Hack, 2004), cuyo estudio debe formar parte del seguimiento de estos prematuros extremos a partir de la adolescencia.

2. Predicción del riesgo al alta

Aunque los avances en los cuidados intensivos perinatales y neonatales han disminuido la mortalidad de los RN de muy bajo peso, los supervivientes, especialmente aquellos de PN extremadamente bajo, siguen presentando un elevado riesgo de secuelas neurosensoriales graves como la PCI, el retraso cognitivo o la ceguera o sordera. Los padres desean legítimamente conocer la probabilidad de tales secuelas en sus hijos y tanto para poder contestarles como para ser capaces de programar el adecuado seguimiento y la necesidad de soporte especial (estimulación precoz), los neonatólogos deben tener herramientas para estimar el riesgo de secuelas con razonable exactitud (Partridge, 2005). Sin embargo, la predicción de las posibles secuelas futuras en un grupo de riesgo como los prematuros extremos no es tarea fácil. Ni siquiera la revisión de la literatura al respecto resulta sencilla, dada la heterogeneidad de los diferentes estudios, con poblaciones de prematuros con diferentes límites de EG o PN, la valoración a más corto o largo plazo, etc. Las predicciones suelen basarse en datos perinatales (tanto socio-demográficos como neonatales) o en técnicas de imagen.

2.1 Factores perinatales

Los factores perinatales reconocidos por varios autores como predictores de morbilidad son: menor peso de nacimiento, menor edad gestacional, hemorragia intraventricular grados III y IV y/o LMPV, así como displasia pulmonar crónica (Hansen 2004) y el tratamiento postnatal con corticoides (para el tratamiento de dicha displasia) (Janvier, 2004; Wood, 2005), la enterocolitis necrotizante y el sexo masculino. Tienen un efecto protector el aumento de PN, el sexo femenino, la educación materna y la raza blanca (Damman, 2003; Vohr, 2000). Otros autores añaden también como factores de riesgo sepsis, meningitis, días de ventilación mecánica (Whitaker, 1996), apneas recurrentes (Janvier, 2004), Crecimiento intrauterino retardado (CIR) marcado (< P10) e hidrocefalia posthemorrágica (Stevenson, 1998; Vohr, 2004).

- EG y PN

Algunos estudios otorgan mayor importancia a la EG, mientras que otros se decantan por el PN. En el estudio Bavariano de RNMBP aparece una relación lineal entre el CI medio y la EG, que aumenta hasta un punto de inflexión a las 32 semanas, después de las cuales los resultados de CI ya no se relacionan con la EG (Wolke, 2001). También Damman y col. (2003) hallan en un estudio con 294 prematuros extremos que los resultados patológicos (< 2 DE) en el K-ABC a los 9 años se correlacionan de forma significativa, entre otros, con una menor EG, y O'Shea y col. (1997) correlacionan las secuelas mayores a los 12 meses de un grupo de RN de muy bajo peso (< 800 g) con una menor EG. En cambio Thompson y col. (2005) hallan en un amplísimo estudio poblacional (170.874 RN) que es el PN quien tiene una influencia negativa muy potente de cara a la aparición de retraso en el desarrollo o alguna secuela durante los primeros 3 años de vida. También Hoekstra y col. (2004), en un estudio retrospectivo con 1.036 prematuros muy extremos (EG inferior a 27 semanas), hallan de cara al pronóstico a largo plazo una correlación con el peso de nacimiento. Algunos autores como Bhutta y col. (2002), equiparan a EG y PN: realizan una revisión sistemática de 16 estudios de seguimiento (entre 5 y 14 años) de ex prematuros, con EG media entre 27 semanas (algunos estudios sólo incluían RN con PN inferior o igual a 1.000 g) y 31,4 semanas (un estudio con EG inferior a 35), aunque la mayoría se situaban alrededor de las 29 semanas, y PN medio entre 665 y 1.776g, con la mayoría alrededor de 1.220 g). Describen una diferencia media en la puntuación en test cognitivos de 10,9 (95% CI 9,2 a 12,5), sin influencia de edad de valoración, país de origen o tipo de población base (cohortes de toda una región o únicamente de un hospital), pero sí una asociación de las puntuaciones medias tanto con la EG como con el PN. También Aarnoudse-Moens y col. (2009), en su reciente meta análisis (muestra de 4.125 RN con EG \leq a 33 semanas y PN \leq a 1.500 g) demuestran una fuerte correlación tanto del PN como de la EG, con peores resultados que el grupo control en matemáticas y lectura, así como una mayor prevalencia de trastornos de tipo internalizante (a partir de la evaluación por los padres) y de dificultades de atención.

- Sexo masculino

Muchos estudios (Gassió, 1995; Janvier, 2004; Thompson, 2005) confirman la importancia del riesgo biológico que implica la variable sexo masculino, especialmente en los prematuros muy extremos (Hoekstra, 2004; Marlow, 2005; Mikkola, 2005; Wood, 2005), aunque algún estudio muestre lo contrario (Hansen 2004).

- Factores socioeconómicos

La influencia de estos factores socioeconómicos es controvertida en la literatura. Es más frecuente la prematuridad en extractos sociales bajos, donde ya de por sí el pronóstico en el desarrollo es peor (“pez que se muerde la cola”), y por ello los prematuros extremos en ambientes menos favorables están doblemente amenazados (Hille, 1994; Kilbride, 2004). El estatus socioeconómico afecta más a los aspectos cognitivos y de lenguaje durante el desarrollo que a los sensoriales o motores; por lo tanto su influencia aumenta a medida que pasa el tiempo, y es notable a partir de los 2 años de edad (Fawer, 1995; Wildin, 1995).

Varios autores encuentran un efecto protector en el nivel de educación materno (Damman, 2003; O’Shea, 2001; Thompson, 2005; Wood, 2005) así como en la edad materna (menor de 35 años) o la etnia blanca. Gross y col. (2001) concluyeron que las variables perinatales en general, con la excepción de las alteraciones ecográficas graves, resultaban pobres predictores del pronóstico en la edad escolar, mientras que el nivel de educación de los padres y el estado civil en el momento del nacimiento se correlacionaban de forma significativa con la valoración a los 10 años. También Hille y col. (1994) encontraron una incidencia 5 veces mayor de fracaso escolar y una necesidad 7 veces mayor de educación especial a los 9 años en prematuros extremos de origen socioeconómico desfavorecido. Kilbride y col. (2004) comparan 25 RNEBP (<801g) con sus hermanos a término a los 5 años, y concluyen que las funciones cognitivas y de lenguaje de los RNEBP parecen verse afectadas por variables tanto pre y perinatales (prematuridad) como por variables postnatales (ESE). En efecto, los resultados cognitivos de los RNEBP pero con nivel socioeconómico superior se aproximan a los de los RN a término, pero de nivel socioeconómico inferior. El factor socioeconómico mitigaría pues, de ser alto, la

influencia de la prematuridad, o al contrario potenciaría, de ser bajo, los efectos cognitivos negativos del nacimiento prematuro. Perlman (2001) asimismo afirma que los factores de riesgo psicosocial son importantes predictores de resultados cognitivos y de lenguaje. Koeppen-Schomerus y col. (2000) analizaron en gemelos prematuros extremos (<32 sem EG) los monozigóticos versus los dizigóticos, y determinaron una mayor influencia de los factores medioambientales que de la genética. En cambio los resultados motores sólo se correlacionan con la prematuridad, pero no con el ESE.

En la línea contraria, Taylor y col. (1995) hallaron en un grupo de prematuros con peso de nacimiento inferior a 750 g que los mejores predictores de cara al pronóstico eran los factores de riesgo neonatal, y que los factores socioeconómicos no permitían predecir las secuelas. Tampoco Hoekstra y col. (2004) pudieron demostrar diferencias en los resultados en función de variables sociodemográficas, aunque lo atribuyen a una cohorte demasiado homogénea a este nivel (pocas madres solteras, con pocos estudios o de raza no blanca). En esta línea, Wolke (1999) concluye que aunque el estatus socioeconómico influye en las habilidades cognitivas a los 6 años, el efecto de la prematuridad extrema es mucho mayor.

- Alteraciones neurosensoriales

La presencia de retinopatía del prematuro grado 3 o superior aumenta el riesgo de secuelas visuales, y también lo hace la existencia de lesiones parenquimatosas del SNC. El riesgo de secuelas auditivas, presente en todos los prematuros extremos, se incrementa en aquellos con otoemisiones acústicas negativas.

2.2 Técnicas de imagen

Las técnicas de neuroimagen (ecografía intracraneal o RM) permiten hacer una predicción bastante exacta de secuelas motoras, concretamente del riesgo de PCI (Wood, 2005), mientras que las alteraciones cognitivas y de conducta pueden darse en ausencia de anomalías en la neuroimagen neonatal (Hack, 1999).

Iriondo y col. (1999) en un estudio con 210 RN de PN inferior a 1.500 g determinaron la eficiencia pronóstica de la ecografía cerebral respecto a la

evaluación neurológica a los dos años de vida. La ecografía patológica mostró una sensibilidad del 74 % y una especificidad del 85 % en la aparición de secuelas. La probabilidad de presentar secuelas (valor predictivo positivo) fue del 38 % en las alteraciones ecográficas leves y del 88 % en las graves. La leucomalacia periventricular quística difusa (100% secuelas) se asoció a un pronóstico peor que la hemorragia cerebral complicada (88 % secuelas) o que las lesiones leucomalácicas focales (25% secuelas). La eficiencia pronóstica, buena en las secuelas motoras, es peor cuando se trata de secuelas cognitivas o sensoriales. Asimismo Damman y col. (2003) hallaron que había correlación entre déficits cognitivos a los 9 años y la presencia de Hemorragia Intra-Ventricular (HIV) en técnicas de imagen, Whitaker y col. (1996) mostraron una clara relación entre las lesiones de la sustancia blanca detectables mediante ecografía y el retraso mental así como con peores puntuaciones en test de organización visual perceptiva, y el estudio EPICure (Wood, 2005) determinó en el ámbito del pronóstico motor la influencia de lesiones cerebrales en la ecografía; otros estudios apoyan también la buena predicción de la ecografía de cara a secuelas (Hoekstra, 2004; O'Shea, 1997). En cambio Mirmiran y col. (2004) comentan en su estudio sobre predicción de la RM versus la ecografía cerebral para la PCI, que la primera tiene una alta sensibilidad (71% para PCI a los 20 meses y 86% a los 31 meses), pero el valor predictivo positivo es del 50 y 60% a ambas edades. Por último, la ecografía cerebral, aceptada como buen predictor de secuelas motoras, muestra en su estudio una baja sensibilidad (29 y 43%) y un todavía inferior Valor Predictivo Positivo (VPP) (22 y 33%), posiblemente por la insuficiente detección por los ultrasonidos de lesiones cerebrales de la sustancia blanca sutiles o difusas.

De todas maneras, muchos autores insisten en la baja capacidad de predicción, de cara al pronóstico a largo término de los RN de bajo peso, de la mayoría de factores identificables pre y perinatales, incluidos el peso de nacimiento y la edad gestacional (Collin, 1991; Sommerfelt, 1998). El complejo sistema de interrelaciones entre variables biológicas, clínicas y de estatus socioeconómico, tanto durante el periodo neonatal como, sobre todo, durante los a veces complejos primeros años de vida de estos prematuros, pone en

duda los simples paradigmas de causalidad usados en ciertos estudios (McCormick, 1997).

2.3 Sistemas de puntuación de gravedad y escalas de riesgo

2.3.1 Introducción

En los últimos años se han desarrollado en Neonatología diferentes sistemas de puntuación para cuantificar la gravedad de los recién nacidos que ingresan en las UCI. Con ellos se pretende estimar de forma objetiva la gravedad de cada neonato, y establecer pronósticos de curación, de mortalidad e incluso de secuelas (Richardson, 1998). Además, permiten facilitar la comparación de resultados entre diferentes grupos de trabajo, auditar la calidad asistencial y la gravedad de las patologías tratadas en las diferentes UCI y realizar una correcta planificación sanitaria, con el desarrollo de los recursos diagnóstico-terapéuticos más adecuados (Dorling, 2005). Las propiedades de un sistema de puntuación de gravedad neonatal deberían cubrir las siguientes premisas: facilidad de cumplimentación, aplicabilidad precoz en el curso de la hospitalización, capacidad de reproducir la predicción de mortalidad, morbilidad y coste económico, y utilidad para diferentes grupos de neonatos a los que se aplica (Fleisher, 1997). Sin embargo, estas propiedades son quizás imposibles de conseguir en su totalidad, ya que difícilmente una puntuación podrá recoger las múltiples circunstancias particulares de cada neonato crítico, entre las que se incluyen también las diversas modalidades de tratamiento de las diferentes unidades de Neonatología, y los complejos aspectos éticos que influyen en las decisiones clínicas.

Existen varios sistemas de puntuación ("scores") de la gravedad en neonatos, descritos en la literatura médica de los últimos años, que han sido validados y son aceptados internacionalmente. Antes del desarrollo de estos sistemas se empleaban variables clínicas y parámetros de fisiopatología neonatal (peso al nacimiento, grado de hipoxia, intensidad de la acidosis, etc.), con el propósito de cuantificar la gravedad y predecir la muerte, especialmente en el caso del prematuro extremo. Estos trabajos iniciales, junto con adaptaciones de los índices aplicados a pacientes adultos y pediátricos, contribuyeron a la creación de las escalas de gravedad neonatales que se conocen actualmente.

2.3.2 SNAP y derivados

El índice **SNAP** (*Score for Neonatal Acute Physiology*) (Richardson, 1993a) recoge 28 ítems en las primeras 24 horas de vida, que a través de una serie de observaciones clínicas y de laboratorio de rutina, independientemente del diagnóstico, puntúan la gravedad en función del grado de alteración de la fisiología normal. Ha sido ampliamente utilizado en múltiples publicaciones cuando se pretende cuantificar la gravedad neonatal, y aún en la actualidad se emplea como índice de gravedad por su extensa difusión (Deering, 2005). La laboriosidad que implica recoger tantas variables ha hecho que se diseñaran escalas simplificadas del SNAP inicial para su empleo en algunas UCI neonatales (UCIN) (Montagut, 2000). El mismo grupo de trabajo (Richardson, 1993b) publicó, utilizando la misma cohorte de pacientes, una ampliación del SNAP, que denominaron **SNAP-PE** (*Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension*), añadiendo tres variables más (hasta un total de 31): peso de nacimiento, puntuación de Apgar a los cinco minutos y la presencia o no de retraso de crecimiento intrauterino (peso de nacimiento inferior al 5º percentil). El SNAP demostró una buena capacidad de predicción de muerte, mejor que si se consideraba el peso de nacimiento aisladamente, capacidad mejorada incluso por el SNAP-PE (Escobar, 1995).

Más recientemente, se han diseñado sistemas de puntuación simplificados, denominados **SNAP-II** y **SNAPPE-II** (Richardson, 2001). El número de variables ha disminuido significativamente, 6 en el SNAP-II y 9 en el SNAPPE-II, y el periodo de recogida se ha reducido a las primeras 12 horas de admisión del neonato en la UCIN. Este sistema de puntuación es rápido y sencillo de obtener, y sus autores demostraron que el SNAPPE-II tenía una muy buena capacidad de discriminación como predictor de mortalidad. En un estudio realizado con 4226 neonatos de menos de 32 semanas de edad gestacional, también se ha mostrado útil para predecir la hemorragia intraventricular grave y la enfermedad pulmonar crónica (Chien, 2002). Su utilidad de cara a predicción de secuelas está más discutida.

2.3.3 CRIB y derivados

El **CRIB** (*Clinical Risk Index for Babies*) (Tarnow-Mordi, The International Neonatal Network, 1993) fue proyectado para predecir la mortalidad en

prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional. Se diseñó eligiendo los seis factores más predictivos de mortalidad: el peso de nacimiento (dividido en cuatro categorías), la edad gestacional (mayor o menor a 24 semanas), y la presencia o no de malformaciones congénitas fueron las variables independientes elegidas, y como índices precoces de gravedad de enfermedad se tomaron dentro de las primeras doce horas de vida la FiO₂ máxima y mínima para lograr una oxigenación adecuada y el máximo exceso o déficit de base. La rapidez y facilidad en la recogida de los datos es una de las características más destacables de esta puntuación. En el estudio inicial el CRIB demostró una buena capacidad discriminadora respecto a la predicción de muerte intrahospitalaria, mucho mejor que si se consideraba el peso de nacimiento aislado. Sin embargo, respecto a la predicción de secuelas, un análisis realizado con los mismos neonatos de la puntuación original no consiguió mostrar relación entre la puntuación del CRIB y las secuelas neurológicas (Fowlie, 1998). Estudios posteriores con diferentes cohortes de pacientes, también mostraron una mala discriminación del CRIB respecto a las secuelas neurológicas, ya que el peso de nacimiento aislado, o la edad gestacional aislada, eran similares o incluso mejores que el CRIB como predictores de la evolución neurológica (Lago, 1999).

Hace pocos años se publicó una actualización del CRIB, el **CRIB II** (Parry 2003), en el que, además del peso de nacimiento y la edad gestacional, se valora la temperatura al ingreso, el exceso de base y el sexo. El objetivo de esta modificación del CRIB era “recalibrar” el índice inicial que podía verse modificado en su validez por las terapéuticas instauradas precozmente en las UCIN. Se ha dudado de la ventaja del CRIB-II respecto al CRIB, e incluso de la utilidad de ambas escalas de gravedad en la predicción de la mortalidad cuando se comparan simplemente con la edad gestacional o el peso de nacimiento, lo cual sugiere que los tratamientos actuales modifican la buena capacidad predictiva que se les suponía inicialmente (De Felice, 2005), sobre todo en la población de prematuros de extremadamente bajo peso (inferior a 1.000 g) (Rivas, 2007). Sin embargo, en su estudio con seguimiento a los 5 años de 252 RN con PN < 1.000 g o EG < 28 semanas, Hansen y col. (2004) encuentran que una puntuación de CRIB elevada (así como la displasia pulmonar) sí predicen el retraso mental, y en su reciente estudio Lodha y col.

(2009) mostraron también una buena capacidad de predicción de esta escala respecto a secuelas mayores del neurodesarrollo a los 3 años (sensibilidad 83%, especificidad 84%).

2.3.4 NBRS

El **NBRS** o *Nursery Neurobiologic Risk Score*, desarrollado por Brazy en 1991 (Brazy, 1991), relacionaba los mecanismos potenciales de lesión cerebral en prematuros de menos de 1.500 g al nacimiento, con su situación neurológica a la edad de 6, 15 y 24 meses. Se puntuaba a las 2 semanas de vida y en el momento del alta hospitalaria a 58 neonatos prematuros con un peso de nacimiento inferior a 1.500 g. En el estudio inicial sus autores encontraron que los prematuros que presentaban una puntuación \geq a 5 a los 15 días, o \geq a 6 al alta hospitalaria, tenían secuelas neurológicas a los 24 meses de edad corregida, con una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%. Otros autores que aplicaron posteriormente esta misma escala encontraron diferentes resultados (puntuación superior o igual a 8 se asociaron con un 80% de secuelas neurológicas a los 12 meses) (Nunes, 1998), e incluso algunos hallaron marcadas diferencias con el estudio inicial de Brazy y no observaron mejor predicción cuando lo comparaban con el CRIB (Lefebvre, 1998).

2.3.5 IGMUN-2

A partir de la experiencia previa, desarrollada en la Agrupació Sanitària (Hospital Clinic - Hospital Sant Joan de Déu) en el diseño y evaluación de puntuaciones de gravedad propias que permitan cuantificar el pronóstico individual de curación, mortalidad o secuelas de los neonatos que ingresan en UCIN, se diseñó un nuevo sistema de puntuación de la gravedad neonatal (Índice de Gravedad Máxima en UCI Neonatal, "versión 2"), denominado IGMUN-2, fundamentado en la cuantificación de la gravedad del proceso en el momento de mayor afectación clínica durante el ingreso en UCIN. Recoge 6 componentes (cada uno de ellos puntuado como 0, 1 o 2): peso de nacimiento, ventiloterapia, soporte circulatorio, convulsiones, respuesta al tratamiento y procedimientos complejos. En la tesis doctoral del Dr JM Rodríguez Miguélez (2006) se realiza un análisis comparativo de las puntuaciones de IGMUN-2, CRIB (en menores de 1.500 g), SNAPPE-II y SNAP-II de todos los neonatos

ingresados en la UCI neonatal del Hospital Clínic, sede Maternitat, en el año 2003 respecto a la predicción de muerte, que determina la mayor eficacia del IGMUN-2, seguido del SNAP-II y SNAPPE-II. Se analiza también las puntuaciones IGMUN-2 obtenidas en tres años consecutivos (2001, 2002 y 2003) respecto a la predicción de mal pronóstico (muerte o secuelas neurológicas - como mínimo al año de edad corregida - en los supervivientes): el IGMUN-II demuestra también aquí una buena predicción, superior al resto de sistemas de puntuación de gravedad. En cambio la predicción sólo de secuelas resulta insuficiente (área bajo la curva ROC 0,63 con, para el punto de corte ≥ 7 , una sensibilidad del 46% y especificidad del 93%).

3. Métodos de evaluación, cuestionarios y su utilidad en el seguimiento

La primera publicación sobre el desarrollo psicomotor se la debemos a Darwin en 1877, pero no es hasta 1920 cuando se despierta el interés sobre el tema (Iceta, 2002). A partir de entonces contamos con los trabajos de Gesell y Amatruda, Bailey, Brunet-Lézine, André-Thomas, Saint-Anne y otros. EN 1967 se publicó el estudio de Denver y en 1970 las escalas de Mc Carthy. Todos ellos han contribuido a que ahora dispongamos de una batería de herramientas para la valoración del desarrollo de nuestros niños. Existen por un lado las llamadas “escalas del desarrollo”, cuyo valor es indudable en los estudios de investigación, para poder comparar diferentes poblaciones: Brunet-Lézine, BSID-I, II y III y las escalas de Gesell y McCarthy. Por otro lado contamos con los test de *screening*, que están destinados a diferenciar de una manera rápida y sencilla niños normales de aquellos con posibles anomalías del desarrollo. Permiten una aproximación a la situación de desarrollo del niño, pero no dan una puntuación, ni definen un grado de retraso puesto que no son un instrumento de medida. Permiten repetidas aplicaciones y son baratos: el DDST (*Denver developmental screening test*), el test de Knobloch (derivado de Gesell) de 1980, el Stycar de Sheridan (1983) y la tabla de desarrollo de Haizea-Llevant (1991).

3.1 Cuestionarios

Dentro de estas numerosas pruebas que permiten valorar la evolución neuropsicológica durante los primeros años de vida también están los cuestionarios (Glascoe, 1998; Glascoe, 2003; Katoff, 1997; Pearl, 1995). Diferentes estudios demuestran la fiabilidad de la información proporcionada por los padres a la hora de evaluar el desarrollo de sus hijos. Los cuestionarios presentan varias ventajas: no ofrecen una visión limitada en el tiempo; no requieren que el niño esté en condiciones físicas adecuadas (sin hambre ni sueño, etc.) ni con ánimo de cooperar; son económicos; además aumentan la sensibilidad e integración de los padres en el proceso de seguimiento de su hijo (Glascoe, 1995; Glascoe, 2003). Ramey y col. (1992) demostraron que la intensidad de la participación de RNBP en programas de estimulación se relacionaba con un mejor pronóstico cognitivo (mejores CI), independientemente de otras variables clásicas como el origen étnico, la educación de la madre, el peso de nacimiento, el sexo o la patología del recién nacido. Concluyen que la clave del futuro desarrollo del niño reside en las interacciones con su cuidador, sobre todo cuando se potencia el comportamiento social con refuerzos positivos.

Justificación

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Con el aumento de la prevalencia de la prematuridad extrema y el aumento en números absolutos de la morbilidad que conlleva, se ha incrementado también la preocupación por el futuro de estos grandes prematuros y la necesidad de buenos programas de seguimiento que permitan detectar y por lo tanto, dentro de lo posible, paliar las secuelas. Entre los diferentes métodos para la detección se hallan los cuestionarios, que ofrecen varias ventajas: no dan una visión limitada en el tiempo, no requieren cooperación por parte del niño, son económicos y aumentan la sensibilidad e integración de los padres en el proceso de seguimiento de su hijo (Glascoe, 1995; Glascoe, 2003), integración que sin duda permite mejorar el rendimiento de los programas de estimulación (Ramey, 1992). Además los cuestionarios poseen interés asistencial: permiten disponer al inicio de cada visita de una herramienta que proporciona información precisa del nivel de desarrollo, seleccionar el grupo de pacientes susceptible de beneficiarse de más seguimiento y estimulación, y así personalizar la frecuencia o características de las visitas del programa de seguimiento, optimizando los recursos. Al no precisar para su aplicación de amplia experiencia en la valoración neurológica y del desarrollo, se podría extender su uso a consultas de seguimiento de pediatría, o incluso al ámbito de la pediatría primaria, como herramienta de cribado.

Se pretende en este estudio utilizar un cuestionario, la escala de desarrollo infantil de Kent (EDIK), una escala, simple, rápida y económica, para detectar retrasos en el desarrollo durante los primeros 15 meses de vida, en una población de riesgo: prematuros extremos. De demostrarse su valor predictivo respecto a la detección de secuelas a los 2 y 5 años, se podría consolidar como una **herramienta adecuada de detección precoz**.

En un taller de seguimiento de RN de alto riesgo (Vohr, 2004) se concluyó que dadas las restricciones económicas no todas las UCIN pueden disponer de un completo programa de seguimiento. En esos casos es de vital importancia el compartir información con la familia y el equipo de atención primaria. Además los equipos de atención primaria pueden tomar un rol activo en el seguimiento

realizando una valoración periódica del desarrollo. Esto requiere una buena comunicación entre los equipos de atención primaria y el centro terciario, así como el uso de herramientas estandarizadas. La EDIK podría ciertamente facilitar esa labor por parte de la atención primaria.

A los 2 años de edad corregida la gran mayoría de las secuelas moderadas o graves están claramente identificadas, y a la edad preescolar (4-5 años) pueden empezar a detectarse otro tipo de discapacidades más sutiles, cognitivas o conductuales, de ahí las edades de seguimiento elegidas.

También se desea evaluar la capacidad predictiva de la variable “riesgo de secuelas” que se establece en el momento del alta de la unidad neonatal a partir de una serie de diagnósticos clínicos, ecográficos y sensoriales, así como determinar las variables con influencia independientemente significativa sobre el estado neurológico a los 2 y 5 años.

Hipótesis y objetivos

HIPÓTESIS

- La Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK) resultará útil para valorar el desarrollo psicomotor del prematuro extremo durante los primeros 15 meses de vida, ya que se correlacionará con la evaluación de profesionales mediante la escala de Llevant y permitirá la predicción de secuelas a los 2 y 5 años.
- La variable “riesgo de secuelas al alta” guardará relación con la EDIK y también permitirá la predicción de secuelas a los 2 y 5 años.

OBJETIVOS

1. Principal:

Determinar la utilidad de la Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK) que cumplimentan los padres/cuidadores sobre el comportamiento y el desarrollo psicomotor del prematuro extremo durante los primeros 15 meses de vida, con vistas a una detección precoz de posibles retrasos neuroevolutivos que se evidenciarán a los 2 años, y la relación con las secuelas y el rendimiento cognitivo a los 4-5 años.

2. Secundarios:

1. Valorar la fiabilidad de la EDIK al comparar su valoración con la que efectúa la unidad de maduración (atención precoz) del hospital de Sant Joan de Déu a partir de un examen y de la aplicación de la escala de Llevant (test de *screening*).
2. Determinar el valor predictivo respecto a la evolución a los 2 y 5 años de vida de la variable combinada “riesgo de secuelas al alta” establecida al alta de la unidad neonatal.
3. Estudiar las variables con influencia independientemente significativa sobre el estado neurológico a los 2 y 5 años.

Pacientes y Métodos

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Muestra

1.1 Criterios de inclusión

Recién nacidos (RN) prematuros extremos, es decir con EG \leq 31 semanas y/o PN \leq 1.500 g, procedentes de las UCI neonatales de la Agrupació Sanitaria Hospital Sant Joan de Déu – Hospital Clínic.

1.2 Criterios de exclusión

Cromosomopatías, malformaciones del sistema nervioso central y barrera idiomática.

2. Diseño

Estudio prospectivo en los hospitales Hospital Clínic y Hospital Sant Joan de Déu, con la colaboración de los equipos de seguimiento pediátrico, neurológico y psicológico de ambos, así como de las Profesoras Jeanette Reuter y Joneen Schuster de la Kent State University (USA).

2.1. Fase de recogida de casos

2.1.1 Recogida

Entre diciembre de 1998 y mayo de 2001 se contactó de forma aleatoria con algunos padres de prematuros extremos en las diferentes unidades de neonatología, y tras obtener el consentimiento informado (ver anexo 1) se les proporcionó los cuestionarios (ver anexos 2 y 3), indicando las edades corregidas en las que debían ser contestados: 4, 8, 12 y 14 meses. Aunque la EDIK puede ser utilizada hasta los 15 meses, al estar dicha edad en el abanico límite de la escala, la escasa variabilidad podía afectar a los análisis y se prefirió elegir los 14 meses como máxima edad de aplicación. A un determinado número de padres, elegido al azar, se le pidió a cada uno de ellos (madre y padre) completar un cuestionario para poder estudiar la consistencia interpersona.

2.1.2 Variables estudiadas

- Padres

Dado que para la correcta respuesta del cuestionario es imprescindible una buena comprensión del castellano, no se incluyeron hijos de extranjeros no hispano parlantes en el estudio. Se recogieron el nivel de estudios de ambos padres así como su profesión, que se clasificaron a partir de las tablas 1 y 2. También se recogió la edad de cada progenitor.

Estudios	Desconocido
	Sin estudios
	Primarios
	Secundarios
	Universitarios

Tabla 1. Estudios de los padres.

Profesiones	Desconocido
	Directivos (de administración pública y empresas de más de 10 asalariados), 2º o 3º ciclo universitario
	Directivos (de empresas de menos de 10 asalariados), 1º ciclo, técnicos, artistas, deportistas
	Administrativos, trabajadores de servicios personales y de seguridad, trabajadores por cuenta propia, supervisores de trabajadores manuales
	Trabajadores manuales cualificados
	Trabajadores manuales semi-cualificados
	Trabajadores no cualificados
	Sin profesión (no ocupado)

Tabla 2. Profesiones de los padres.

- Perinatales
 - Edad gestacional
 - Número de fetos
 - Sexo
 - Peso de nacimiento
 - Talla
 - Perímetro craneal
 - Test de Apgar a los 5 minutos

- Clínicas
 - bajo peso para su edad gestacional (BPEG): RN con PN inferior al percentil 10 correspondiente a su edad gestacional, según la clasificación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (Verdú, 2002).
 - Hemorragias subependimarias-intraventriculares: se agruparon a partir de una clasificación modificada de Volpe (Papile, 1978) (Pellicer, 1993; Volpe, 1995).
 - Dilatación ventricular posthemorrágica: se diagnosticó a partir del índice ventricular de Levene (Levene, 1981), que considera la distancia en milímetros entre la línea media y el punto más lateral del ventrículo lateral, medida en el plano coronal (o axial) a nivel del foramen de Monro. A partir de un gráfico permite clasificarla para cada edad gestacional en normal, dilatación cuando se halla por encima del percentil 97 pero a no más de 4 mm de este percentil, y en hidrocefalia, cuando supera en más de 4 mm al percentil 97.
 - Leucomalacia periventricular: se definió a partir de la clasificación de De Vries y col. (2004) modificada, y se aceptaron como tal aquellos casos con hiperecogenicidad periventricular persistente (más de 15 días).
 - Sepsis: toda sospecha clínica con hemocultivo positivo.
 - Enterocolitis necrosante (ECN): clínica compatible (digestiva y sistémica) con confirmación radiológica (distensión de asas, íleo, neumatosis intestinal).
 - Convulsión o exploración neurológica patológica.
 - Displasia broncopulmonar (DBP): necesidad de oxígeno a los 28 días de vida.
 - Persistencia del ductus arterioso a partir del diagnóstico ecocardiográfico, necesidad de cierre quirúrgico.
 - Retinopatía del prematuro (ROP) a partir del fondo de ojo realizado sistemáticamente al mes de vida y posteriormente en función de los hallazgos.

- Hipoacusia a partir de los resultados de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), o en su defecto de otoemisiones acústicas (OEA).

2.1.3. Riesgo de secuelas al alta

Se seleccionaron del historial clínico de cada paciente una serie de diagnósticos clínicos, ecográficos y sensoriales que se pensó podían relacionarse con una mala evolución del desarrollo, y en función de estos diagnósticos se clasificó (ver tabla 3) a los pacientes en 3 categorías, según el riesgo de secuelas en el momento del alta. La valoración más alta (mayor riesgo) de cualquier ítem sitúa al paciente en esa categoría de riesgo: bajo, medio o alto. Por ejemplo, si un RN tiene un riesgo bajo para cada variable menos una donde se sitúa con un riesgo alto (pongamos retinopatía grado IV), su valoración final será de riesgo alto.

Riesgo	Bajo	Medio	Alto
Apgar 5'	>7	4-7	<4
Sepsis/ECN	No o sin soporte ventilatorio	Con soporte ventilatorio	Con soporte inotrópico
DBP	No	Sí	-----
Exploración neurológica	Normal	Dudosa	Patológica o convulsiones
Ecografía cerebral	Normal o HIV I-II	HIV III, LMPV focal o hidrocefalia sin shunt	HIV IV, LMPV difusa o hidrocefalia con shunt
Fondo de ojo	Normal o ROP I-II	ROP III no umbral	ROP III umbral o IV
OEA/PEATC	OEA presentes o PEATC con onda V con < 40db	Onda V con 40-80 db	Onda V con > 80db o no respuesta

Tabla 3. Riesgo de secuelas al alta, clasificación.

2.2 Escala de Desarrollo Infantil de Kent (EDIK):

Se trata de una prueba para valorar a través de los padres o cuidadores la evolución neuropsicológica durante los primeros 15 meses de vida. Es la traducción al castellano de la *Kent Infant Development (KID) Scale* (Reuter,

U.S.A.), y ha sido baremada por el Dr S. Garcia-Tornel en una población de 662 niños en España (Garcia-Tornel, 1997). La KID ha sido asimismo adaptada y baremada en Alemania, Holanda, Hungría, República Checa y Rusia, y ha mostrado un alto grado de validez y fiabilidad al aplicarla a niños normales, niños procedentes de UCIN y a niños pequeños con retraso del desarrollo (Reuter, 1997; Wozniak, 1996).

Dicha escala de desarrollo parte del principio del comportamiento que considera cada adquisición del niño como un avance en su desarrollo psicomotor. En efecto, a medida que un recién nacido sano progresa hasta los 15 meses, el número de comportamientos en su repertorio se incrementa, y uno espera encontrar un mayor número de comportamientos en un niño de 9 meses que en uno de 4. En teoría, la secuencia cronológica que siguen estas adquisiciones es la misma para todos, y aunque niños nacidos en ambientes con carencias psicosociales puedan progresar más lentamente, el orden en que adquieran los diferentes hitos será similar. En cambio, niños con defectos congénitos, lesiones cerebrales precoces o déficits sensoriales pueden no ser nunca capaces de adquirir determinados comportamientos, y podrían por lo tanto mostrar un diferente patrón de desarrollo.

A diferencia de otras herramientas para evaluar el desarrollo, la EDIK se apoya únicamente en la información proporcionada por el cuidador, no profesional. Aunque son razonables las dudas sobre su validez como observadores, la información que proporcionan queda sólidamente encuadrada por el sistema de preguntas sobre los diferentes hitos y las posibilidades como respuestas de la EDIK. Una escala de consistencia mide además la integridad, desde el punto de vista del desarrollo, de las respuestas. Por lo tanto, a pesar de que la fiabilidad y exactitud de los informes de los cuidadores han sido objeto de numerosos debates, las múltiples investigaciones llevadas a cabo con la KID demuestran ampliamente la validez psicométrica de la información que proporcionan padres y cuidadores (3rd Ed Manual); es más, la evaluación del cuidador a través de la EDIK se basa en múltiples observaciones del comportamiento, en todo un abanico de circunstancias, y por ese motivo aportan ventajas sobre la evaluación por parte de un profesional. En efecto, el informe de un cuidador da una visión del repertorio de adquisiciones de un niño que no se limita a su estado durante la evaluación profesional. Otra ventaja de

utilizar a los cuidadores es que su participación directa en la valoración del desarrollo les permite entender mejor dicho desarrollo e involucrarse en él.

De cara a maximizar su fiabilidad y utilidad, la escala EDIK se compone de 252 ítems formados por frases que describen comportamientos observables en un niño durante sus primeros 15 meses de vida. Dichos ítems, que cubren un amplio abanico de comportamientos, se han dividido en cinco áreas en función de su contenido: cognitiva, lenguaje, autónoma, social y motora. La puntuación total es el número de comportamientos que han observado realizar al niño, y se puede obtener una edad de desarrollo tanto a nivel global como por áreas. Se puede asimismo convertir la puntuación en un **cociente de desarrollo (CD)** que permitirá comparaciones del nivel de desarrollo a través del tiempo y entre diferentes individuos. Estas edades y cocientes de desarrollo se basan en investigaciones donde las observaciones por parte de los cuidadores, generalmente los padres, estructuradas a través de la EDIK, se usaron para baremar estadísticamente cada edad (Reuter, 1996).

2.3 Fase de seguimiento:

Periódicamente se contactó telefónicamente con los padres para recordarles la necesidad de contestar los cuestionarios. Devolvieron las escalas EDIK coincidiendo con las visitas del programa de seguimiento o por correo. A partir del cociente de desarrollo obtenido de dichas escalas se clasificó (ver tabla 4) en cada momento (4, 8, 12 o 14 meses) a los ex prematuros en normales (CD > 84, es decir a menos de una desviación estándar), en zona de riesgo de retraso (CD 70-84) o con retraso (CD < 70, a más de dos desviaciones estándar).

CD a partir de EDIK	Clasificación
CD > 84	normales
CD 70-84	riesgo de retraso
CD < 70	retraso

Tabla 4: Clasificación a partir de CD (EDIK).

Se recogieron los resultados de la evaluación que realiza el servicio de maduración del Hospital de Sant Joan de Déu a los 4, 8 y 12 meses. Clasifican a los niños como normales, dudosos o patológicos para su edad corregida a partir de un examen y de la aplicación de la escala de Haizea-Llevant (test de *screening*). Esta escala es el fruto de dos programas, el Estudi Llevant, tesis del Prof. Fernández Álvarez (Fernández-Álvarez, 1989) y el Programa Haizea, cuyos datos de referencia se obtuvieron de una muestra representativa de 1.702 niños de Cataluña y 817 niños del País Vasco respectivamente.

2.3.1 Situación a los 2 años

- Clasificación de las secuelas

A los 24-30 meses se consideró a los pacientes como normales, con secuelas leves, moderadas o graves, según el protocolo de seguimiento de prematuros extremos de ambos hospitales (tabla 5) y la prueba de Brunet-Lézine, realizada por el equipo de seguimiento psicológico.

Secuelas	Definición
Leves	CD 71-84, alteración aislada del lenguaje, torpeza motriz, distonía, trastornos sensoriales leves, leves trastornos de conducta
Moderadas	CD 50-70, PCI con marcha, déficit sensorial grave no total o unilateral, epilepsia.
Graves	CD<50, PCI sin marcha, déficit sensorial total o bilateral, epilepsia rebelde al tratamiento, autismo.

Tabla 5. Clasificación de secuelas a los 2 años según el programa de seguimiento.

- Parálisis cerebral infantil (PCI)

Su diagnóstico se basó en la existencia de alteraciones no progresivas del control del movimiento y la postura. La PCI puede diagnosticarse de forma fiable a partir de los 2 años de vida, y la definición clásica abarca la presencia de hipertonicidad, hiperreflexia y movimientos distónicos o espásticos de los miembros afectados. En función de los miembros afectados se clasifica en diplejía, hemiplejía o tetraplejía, y refleja una mayor afectación del sistema nervioso central a medida que aumenta el número de extremidades comprometidas. Su clasificación topográfica se realizó a partir de los criterios

de Hagberg y col. (Hagberg, 1975) y a nivel funcional se clasificó a partir de los criterios de Sala y Grant (Sala, 1995) y Payás y col. (Payás, 2000).

- Neurosensorial

Se realizaron potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) a todos los niños entre los 3 y 4 meses de edad corregida, y se repitieron a los 6 meses de vida en caso de duda o alteración. La clasificación se basó en los criterios del *American National Standards Institute* (Frank 97), considerándose pérdidas auditivas leves las situadas entre 21 y 39 dB, moderadas entre 40 y 69, graves entre 70 y 89 y profundas cuando la pérdida supera los 90 dB.

Se realizó un fondo de ojo al mes de vida a todos los niños, con controles posteriores en función de su situación.

- Encuesta telefónica

No todos los pacientes acudieron a las visitas de seguimiento hospitalario, por cambios de domicilio, dificultades de acceso o por errores en la aplicación del programa de seguimiento. Para recuperar estos pacientes se utilizó una encuesta telefónica basada en el trabajo de López Maestro y col. (2002), que se muestra en el anexo 4.

2.3.2 Situación a los 5 años

Entre 4 y 5 años de edad se volvió a citar a los ex-prematuros del estudio (para simplificar nos referiremos a esta valoración como la de los 5 años). Se les realizó un examen físico neurológico detallado, con vistas a determinar posibles secuelas neurológicas, así como una evaluación cognitiva por la psicóloga Ana Sanguinetti, una psicopedagoga alumna del Mestratge de Neuropsicologia Clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona, en periodo de prácticas de Neuropsicología Infantil en el Servicio de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu, bajo la supervisión de la Dra. A. Sans. Dicha evaluación se compuso de una batería K-ABC y un inventario de comportamiento de Achenbach.

- Batería de Evaluación de Kaufman para Niños (K-ABC) (Kaufman, 1997)
Permite una medida de la inteligencia y el rendimiento académico en la población infantil entre 2,5 y 12,5 años. De acuerdo con las aportaciones de la Neurología y la Psicología cognitiva, los autores conciben la inteligencia como la habilidad para resolver problemas mediante procesos mentales de carácter simultáneo y secuencial. En efecto una teoría neuropsicológica separa las funciones del hemisferio izquierdo (secuencial-analítico) de las funciones del derecho (simultáneo-gestáltico holístico). Con el K-ABC se mide la capacidad del niño para resolver problemas que requieren organizar los estímulos en orden serial o secuencial (procesamiento secuencial, para labores secuenciales, analíticas, o relacionadas con el lenguaje, donde interviene el hemisferio izquierdo), o integrar y sintetizar el estímulo y procesar muchos estímulos al mismo tiempo (procesamiento simultáneo, para problemas espaciales, organizacionales o analógicos que corresponden al hemisferio derecho). La escala de procesamiento mental compuesto (Pmc) aúna las escalas de Procesamiento secuencial y simultáneo, y pretende medir la inteligencia general. En efecto, aunque el K-ABC mide los dos tipos de procesamiento mental con escalas independientes y no jerarquizadas, se cree que la inteligencia es compleja y que probablemente la mayoría de la conducta intelectual resulta de la integración de ambos procesamientos. La escala de conocimientos mide el nivel adquirido a partir de escalas que evalúan conocimientos previos y aplicación de aprendizajes como la lectura y la aritmética. A diferencia de las escalas de procesamiento mental que miden la resolución de problemas en situaciones novedosas, esta escala de conocimientos pretende evaluar el conocimiento que posee el niño sobre hechos y habilidades normalmente adquiridas en el colegio o por prestar atención al entorno.

El K-ABC se ha estructurado, por ello, en 3 escalas que incluyen en total 16 subtest: 7 de ellos integran la escala de procesamiento mental simultáneo (Ventana mágica, Reconocimiento de caras, Cierre gestáltico, Triángulos, Matrices análogas, Memoria espacial y Series de Fotos); otros 3 forman la escala de procesamiento mental secuencial (Movimientos de manos, Repetición de números y Orden de palabra) y los 6 restantes la de Conocimientos (Vocabulario expresivo, Caras y lugares, Aritmética,

Adivinanzas, Lectura/decodificación y Lectura/comprensión). Un detallado y riguroso procedimiento estadístico permite obtener, transformar y combinar las puntuaciones para su mejor interpretación. El K-ABC utiliza puntuaciones estándar con una media de 100 y una desviación estándar (DE) de 15. La suma del resultado de los procesamientos mentales simultáneo y secuencial conforma, como se ha comentado, el procesamiento mental compuesto (Pmc), y a partir de la tipificación de éste se clasifica a los niños como normales (Pmc mayor de 84), en zona dudosa o de riesgo de retraso (Pmc entre 70 y 84) o con retraso (Pmc menor de 70) (Kaufman, 1997). Este Pmc, aparte de una importante valoración del rendimiento intelectual, tiene un valor predictivo de futuras dificultades académicas (Aylward, 2002).

- Inventarios de comportamiento de Achenbach para padres y maestros (Achenbach, 1983)

Los padres los contestaron durante la evaluación cognitiva de sus hijos. Son unos de los más reconocidos en el ámbito neuropsicológico y permiten detectar alteraciones psicológicas y de comportamiento, y completar así el estudio cognitivo.

Achenbach propuso dos síndromes generales de conductas anormales: el factor Externalizante (caracterizado por trastornos de conducta, conducta antisocial, agresividad verbal y búsqueda de atención) y el factor Internalizante (caracterizado por ansiedad, depresión, quejas somáticas y problemas de relación).

Estos cuestionarios proporcionan descripciones estandarizadas de conductas, sentimientos, pensamientos y capacidades, más que un diagnóstico concreto. Tiene 100 ítems (o frases) sobre problemas y capacidades. Los padres deben pensar en el comportamiento de su hijo/a “ahora o durante los últimos 2 meses” y marcar cada frase con una escala con 3 niveles, del 0 al 2, en función de cual se adapte mejor a su hijo: 0= “no es cierta”, 1= “algo o algunas veces” y 2= “muy a menudo o bastante a menudo”. Se derivan 7 síndromes, que incluyen 4 designados como internalizantes (trastornos emocionales, ansioso/depresivo, quejas somáticas y retraído) y 2 como externalizantes (problemas de atención y agresividad), así como problemas de sueño. Para esta escala de síndromes se

considera como punto de corte de la zona de riesgo o límite el percentil 95 y como punto de corte de rango clínico el percentil 98, teniendo como base una población general. También puede utilizarse la puntuación T, que en ese caso debe estar entre 65 y 69 para la zona límite y ser de 70 o superior para considerarse patológica. Los inventarios de Achenbach también permiten obtener unas escalas de problemas (internalización, externalización y totales) y unas escalas con diagnósticos del DSM (los manuales DSM son los sistemas de clasificación de los trastornos mentales de la Sociedad Americana de Psiquiatría), con los mismos parámetros de límites (percentil y puntuación T) que los anteriormente descritos. Según las indicaciones del inventario hemos considerado los siguientes puntos de corte: como dudosa una puntuación T superior a 64, y como patológica (rango clínico) cuando resulta superior a 69. Para valorar el resultado no se tuvieron en cuenta los subtipos de forma individual sino el total de sub-escalas agrupadas en las dos grandes categorías, internalizantes y externalizantes. Si cualquiera de ellas (o ambas, es decir el total) se encontraba en la zona de riesgo o de patología se consideraba el resultado del test como tal.

- Examen neurológico

Es una parte indispensable del seguimiento del neurodesarrollo, aunque en la mayoría de protocolos no se halla claramente definido ni estandarizado. Debería incluir siempre una valoración de la función motora gruesa, el tono, los reflejos, la función cerebelosa, los pares craneales y el lenguaje (Vohr, 2004).

El examen físico neurológico detallado incluyó una batería para la detección de signos blandos (ver anexo 5), que se obtuvo a partir de la revisión del NESS (*Neurological Examination for Subtle Signs*) (Denckla, 1985), que consta de 28 ítems que puntúan más cuanto mayor sea la presencia de signos blandos, pudiendo llegar a un máximo de 79 puntos (y un mínimo de 1 punto); se consideró la cifra total y se tomó como patológica una puntuación superior o igual a 28.

- Clasificación de las secuelas

La tabla 6 muestra la clasificación a los 5 años de las secuelas de los niños en leves, moderadas o graves, en función de los diagnósticos y las evaluaciones cognitiva y conductual.

Secuelas	Definición
Leves	Pmc 71-84, alteración aislada del lenguaje, torpeza motriz, distonía, trastornos sensoriales leves, leves trastornos de conducta (Achenbach >70)
Moderadas	Pmc 50-70, PCI con marcha, déficit sensorial grave no total o unilateral, epilepsia.
Graves	Pmc < 50, PCI sin marcha, déficit sensorial total o bilateral, epilepsia rebelde al tratamiento, autismo.

Tabla 6. Clasificación de secuelas a los 5 años según el programa de seguimiento.

3. Análisis estadístico

3.1 Comparación con la cohorte

Tras introducir los datos en una base de datos Microsoft Access 2002-2003, se comparó en primer lugar la muestra estudiada con la cohorte completa, para demostrar que se trataba de poblaciones homogéneas y por lo tanto los resultados del estudio eran extrapolables.

Dicho estudio comparativo se realizó mediante una t de Student entre los RN contactados y cuyos padres contestaron cuestionarios EDIK y los que no, los “perdidos”, por no haber sido contactados, por no haber contestado ningún cuestionario a pesar de haber sido incluidos en el estudio, o por haber fallecido. Se compararon múltiples variables perinatales y de patología sufrida (procedencia externa, edad materna, EG, PN, Apgar al minuto y a los 5 minutos, presencia de sepsis, número de días en UCI y número de días totales de ingreso) de cara a descartar diferencias significativas entre la cohorte total y la muestra del estudio.

3.2 Validez interna del test

La muestra de inter-observadores, constituida por 16 prematuros, presentó una EG media de 28,8 semanas (DE 2,1, rango 24-32, 1 CIR) y un peso medio de

1.133g (DE 301,1, rango 580-1.700). Se reunieron un total de 24 cuestionarios a los 4 y 8 meses, y 20 cuestionarios a los 12 y 14 meses. Para estudiar la consistencia inter-persona (madre vs padre) se utilizó el índice Kappa.

3.3 Fiabilidad y concordancia respecto a la unidad de atención precoz

Para valorar la fiabilidad de la EDIK se determinó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo, así como la *likelihood ratio* (eficiencia pronóstica) de la valoración de la EDIK respecto a la que efectúa la unidad de maduración (atención precoz) del hospital de Sant Joan de Déu a los prematuros extremos a los 4, 8 y 12 meses. La concordancia se analizó con el índice Kappa. Se utilizaron como puntos de corte la normalidad de la EDIK (CD > 84) frente a la EDIK dudosa o patológica (CD < 85) y la normalidad de la valoración de maduración frente a los casos dudosos o patológicos.

3.4 Valor predictivo de la EDIK (correlación de Spearman, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR- y exactitud, curvas ROC e índice de Kappa) a los 2 años

Se agruparon los cuestionarios de los 12 y 14 meses de edad corregida, más próximos en el tiempo que los otros, dado el menor número de cuestionarios recabados a estas edades y que dificultaba el disponer de una muestra con el suficiente poder estadístico. Se realizó un promedio simple de ambas puntuaciones estándar y con el mismo se procedió a clasificar a los niños. De ahora en adelante nos referiremos a esta valoración como la de los “12” meses.

Se determinaron la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), así como la *likelihood ratio* (LR) positiva y negativa (eficiencia pronóstica) y la exactitud o precisión de la EDIK respecto a la situación neurológica a los 2 años (determinada por los especialistas del hospital) y a los 5 años (determinada a partir del seguimiento hospitalario junto al examen neurológico, el estudio cognitivo y los inventarios de comportamiento de Achenbach). Se utilizaron puntos de corte de normalidad no estricta (2 DE) y se confrontaron pues los considerados con secuelas mayores, o sea moderadas y graves, frente a normal o con secuelas leves, así como aquellos con CD de la **EDIK inferior a 70 (<2 DE, retraso)** versus los de EDIK superior o

igual a 70 (normal o dudoso). De esta forma se tiene únicamente en cuenta la existencia de secuelas de cierta entidad, la fórmula más adecuada en un grupo de riesgo como los prematuros extremos, en los que secuelas menores, al borde de la normalidad, serían un resultado dentro de lo aceptable, y son las secuelas de mayor gravedad (PCI, retraso cognitivo marcado, ceguera, etc.) las que merecen, como es lógico, una mayor atención.

Por lo tanto, la sensibilidad quedó definida como el porcentaje de afectos (secuelas mayores) habiendo presentado un test pronóstico positivo (EDIK patológica, < 70); la especificidad como el porcentaje de no afectos (normal o con secuelas leves) habiendo presentado un test pronóstico negativo (EDIK normal o dudosa, > 69). El valor predictivo positivo reflejó la proporción de RN con resultado positivo en la prueba diagnóstica (EDIK < 70) en los que se confirmó la aparición de secuelas mayores, mientras que el valor predictivo negativo reflejó la proporción de RN con resultado negativo en la prueba diagnóstica (EDIK > 69) que posteriormente no presentaron secuelas mayores. La exactitud o precisión es la probabilidad de predecir la presencia o no de secuelas mayores según los resultados de la prueba.

- Likelihood ratio

Teniendo en cuenta que no conocemos bien la prevalencia poblacional, los valores predictivos positivos y negativos no se pueden calcular de manera exacta, y sí se dispone de una prueba, menos conocida, la LR, que evalúa la relación entre sensibilidad y especificidad y es independiente de la prevalencia de enfermedad en una población. La **likelihood ratio positiva (LR+)**, o cociente de probabilidades, determina la probabilidad de que un test o prueba positivos se correlacionen con la existencia de la enfermedad, su eficiencia pronóstica o poder predictivo. Es decir, indica que alguien con un resultado positivo en el test (en nuestro caso retraso, determinado a partir de la EDIK) tendrá "x" (LR) veces más probabilidad de presentar realmente la enfermedad (en nuestro caso secuelas) que alguien con un resultado negativo. Se determina a partir de la sensibilidad y especificidad, permite englobar ambas en una única medida, y es, como estas, inherente a la prueba, a diferencia de los valores predictivos positivo y negativo que dependen tanto de la prueba como

de la población a la que se aplica esta, y están por lo tanto influenciados por la prevalencia de la enfermedad.

Se considera como aceptable (aunque con escasa influencia) una LR+ entre 2 y 5, buena una LR+ superior a 5, y muy buena cuando es mayor de 10. Una LR alrededor de 1 indica que el test no tiene ninguna influencia en las probabilidades de presentar la enfermedad y cuanto más inferior a 1 mayor es su efecto protector (si el test es positivo disminuye la probabilidad de la enfermedad).

La **likelihood ratio negativa (LR-)** determina la probabilidad de obtener un resultado positivo en una prueba en una población sana, sin la enfermedad. Nos informa, en el caso de un test con resultado negativo (en nuestro caso EDIK con resultado normal o en zona de riesgo), de lo fiable que es dicho resultado al comparar la negatividad en ausencia de enfermedad (no secuelas) con la negatividad en presencia de enfermedad (secuelas). El test ideal para descartar la enfermedad sería aquel con la menor LR-. Se considera como aceptable (aunque con escasa influencia) una LR- entre 0,2 y 0,5, buena una LR+ inferior a 0,2, y muy buena cuando es inferior a 0,1.

- Curvas Receiving Operating Characteristics (ROC)

Se trata de gráficas para representar los resultados de la evaluación de una prueba diagnóstica con puntuación cuantitativa (continua o discreta) que presentan la sensibilidad y la especificidad para distintos puntos de corte. Además, dan una idea global de la complementariedad de ambas cifras mediante el área bajo la curva (ABC), reflejo de la utilidad predictiva. Se considera de nula utilidad si es inferior a 0,5, poco predictivo entre 0,5 y 0,7, moderadamente predictivo entre 0,7 y 0,9, altamente predictivo por encima de 0,9 y de capacidad de predicción perfecta si es igual a 1.

- Índice de Kappa y correlación de Pearson o Spearman

El test de **Kappa** mide la concordancia entre variables (categóricas); permite conocer el grado de concordancia entre dos observadores, es decir hasta que punto ambos coinciden en su medición. Por lo tanto corresponde a la proporción de concordancias sobre el total de observaciones, habiendo excluido las concordancias atribuibles al azar. Por ejemplo, compara para cada

pregunta del cuestionario si la madre y el padre han contestado igual (“lo hace” o “no lo hace”), es decir el nivel de acuerdo entre los diferentes observadores, tras eliminar el azar. El valor oscila entre 0 y 1; cuanto más cerca de 1 más concordante, mientras que un valor de cero refleja la concordancia que se espera a causa exclusivamente del azar. La interpretación se realiza correlacionando su valor con una escala cuantitativa que incluye cinco niveles de fuerza de concordancia: pobre (0-0,20), ligera (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), sustancial (0,61-0,80) y casi perfecta (0,81-1). Es útil sobre todo cuando los diferentes observadores pueden tener un sesgo porque permite corregirlo. Elimina la posibilidad de que ambos observadores contesten igual por azar, cosa que puede ocurrir en muestras predominantemente “normales”. Compara la distribución entre los observadores en categorías (normal, retraso..., variables categóricas).

En cambio la correlación **r de Pearson** mira la asociación (diferente de la concordancia), si cuando uno dice que sí (“lo hace”) el otro también lo dice, pero de forma global. En este trabajo se ha utilizado sobre todo la correlación **rho de Spearman**, no paramétrica, por el escaso número de sujetos con secuelas mayores y para poder tratar a las categorías como variables numéricas. Se trata de una medida de la correlación (la asociación o interdependencia) entre dos variables aleatorias continuas. La interpretación del coeficiente de Spearman es igual que la del coeficiente de correlación de Pearson: oscila entre -1 y +1, indicando asociaciones negativas o positivas respectivamente; 0 (cero) significa no correlación pero no independencia. Se establecieron correlaciones entre cada una de las tres determinaciones de EDIK (a los 4, 8 y 12 meses) y los resultados de seguimiento a los 2 años y 5 años (1=normal, 2=subóptimo, 3=secuelas leves, 4=secuelas moderadas, 5=secuelas graves). También se llevaron a cabo correlaciones entre las determinaciones equivalentes de las EDIK y sus correspondientes del Kaufmann, Achenbach y signos blandos o motor fino: EDIK cognitiva con Kaufmann (Pmc), EDIK social con Achenbach (total) y EDIK motora con motor fino (total de signos blandos)

3.5 Valor predictivo de la EDIK (correlación de Spearman, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR- y exactitud, curvas ROC y índice de Kappa) a los 5 años

Se siguió un proceso similar al anterior, aunque respecto a la situación neurológica a los 5 años (determinada a partir del seguimiento hospitalario junto al examen neurológico, el estudio cognitivo y los inventarios de comportamiento de Achenbach).

3.6 Valor predictivo de la EDIK (correlación de Spearman y curvas ROC) a los 2 años, muestra restringida

Dado que la muestra global comprendía a algunos pacientes que únicamente habían contestado uno o dos de los cuestionarios, se decidió hacer un estudio más restrictivo con aquellos que sí los habían contestado todos (el de los 4 meses, el de los 8 meses y el de los 12 o 14 meses – o ambos).

3.7 Valor predictivo de la EDIK (correlación de Spearman y curvas ROC) a los 5 años, muestra restringida

Se siguió un proceso similar al anterior.

3.8 Comparación con los perdidos

Se analizaron posibles diferencias significativas entre el grupo de perdidos (contactados pero que no contestaron cuestionarios) y la muestra final del estudio, a partir de las variables perinatales más destacadas y los resultados del seguimiento a los 2 y 5 años.

3.9 Búsqueda de variables perinatales y durante el primer año de vida (hasta los 14 meses) que pronostiquen la presencia de secuelas neurológicas mayores a los 2 años

En primer lugar se realizó un análisis bivalente de las variables consideradas (PN, EG, edad materna, sexo, gestación múltiple, estudios del padre y de la madre, profesión del padre y de la madre, variable combinada “riesgo de secuelas al alta” y determinaciones de EDIK a los 4, 8 y 12 meses) en relación con la presencia o no de secuelas neurológicas mayores a los 2 años. Seguidamente, las variables con una $p < 0,1$ se incluyeron en un estudio

multivariante tipo regresión logística para depurar la interrelación entre las variables. Se elaboraron diferentes modelos para conocer el porcentaje de participación en la varianza total de cada una de las variables independientemente significativas.

3.10 Búsqueda de variables perinatales y durante el primer año de vida (hasta los 14 meses) que pronostiquen la presencia de secuelas neurológicas mayores a los 5 años

Se siguió un proceso similar al anterior.

La mayor parte del estudio estadístico se llevó a cabo en la Kent State University (USA), por parte de las Profesoras Jeanette Reuter y Joneen Schuster, creadora la primera de la *Kent Infant Development (KID) Scale*, y continuadora la segunda del proyecto, con gran experiencia internacional ambas en la validación y análisis de cuestionarios en diferentes poblaciones infantiles.

Resultados

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

1.1 Niños y padres

Entre los meses de diciembre de 1998 y mayo de 2001 se contactó con los padres de 175 prematuros. 4 fallecieron posteriormente y 36 no contestaron ningún cuestionario, por lo que la muestra constó de 135 prematuros extremos (77,1% de los contactados).

La cohorte total de recién nacidos con PN menor a 1.500g o EG inferior a 32 semanas, entre diciembre de 1998 y mayo del 2001, en la Agrupació Sanitaria Sant Joan de Déu-Hospital Clínic fue de 424 (Ver figura 1). Por lo tanto, 249 de ellos nunca fueron contactados para proponerles participar en este estudio, por motivos de disponibilidad del personal, de los padres, o barreras idiomáticas (inmigrantes, etc.).

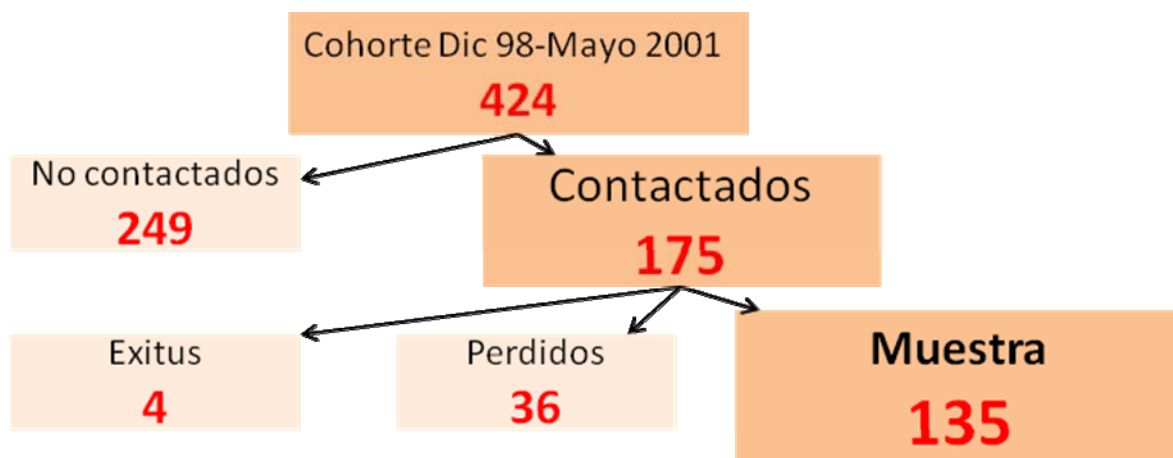


Figura 1. Muestra del estudio.

La tabla 7 resume las características de la muestra de 135 prematuros extremos. 38 pacientes presentaron un PN inferior a 1.000 gramos y fueron pues Recién Nacidos de Extremadamente Bajo Peso (RNEBP). Este subgrupo

presentó una EG media de 28 semanas (DE 2,04, rango 24-32) y PN medio de 835,42 gramos (DE 122,65, rango 580-990).

EG (semanas)	media 29,71 (rango 24-36, DE 2,24)
Peso de nacimiento (gramos)	medio 1.199 (rango 580-2.040, DE 296,54)
BPEG	45 (33,3%)
PN < 1.000g	38 (28,2%)
Sexo masculino	71 (52,6%)
Gestación múltiple	43 (31,9%) (36 gemelos, 7 trillizos)

Tabla 7. Descripción de la muestra.

Las figuras 2 y 3 muestran las características de los padres. Respecto a los estudios, las madres refirieron estudios secundarios o universitarios en el 77,8%, frente a un 71,1% en los padres. La tabla recoge también la distribución según el tipo de profesión y no mostró grandes diferencias según el sexo de los progenitores, aunque sí se dió la habitual mayor presencia masculina en las profesiones que implican mayor cualificación y, en general, remuneración.

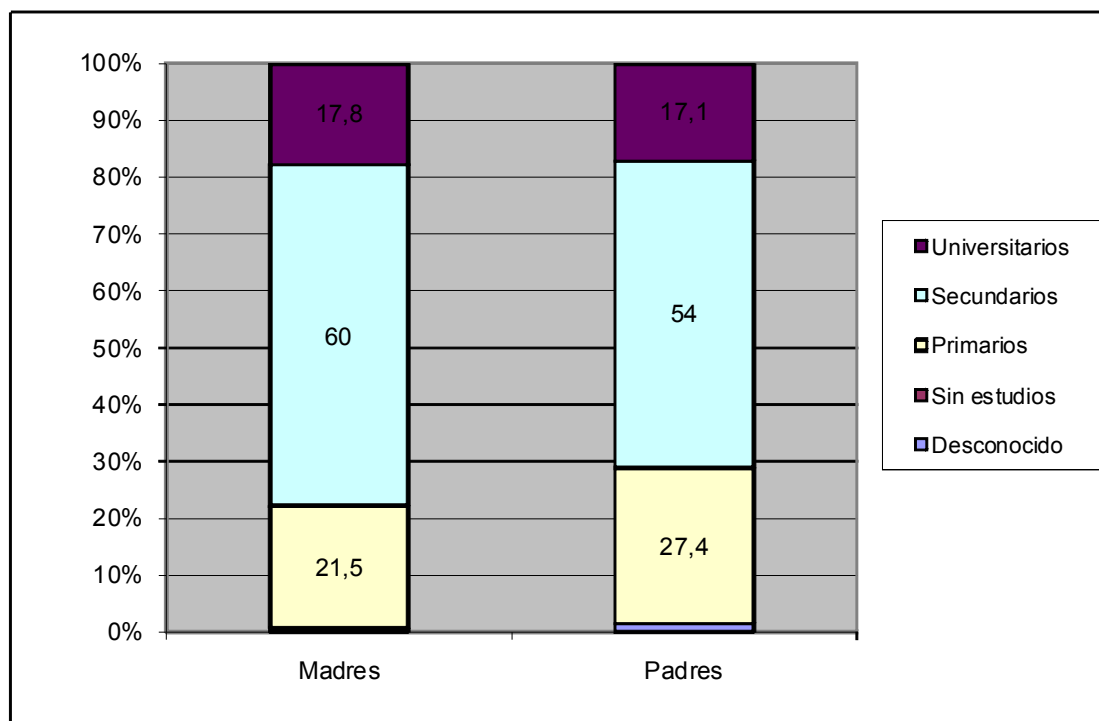


Figura 2. Estudios de los padres.

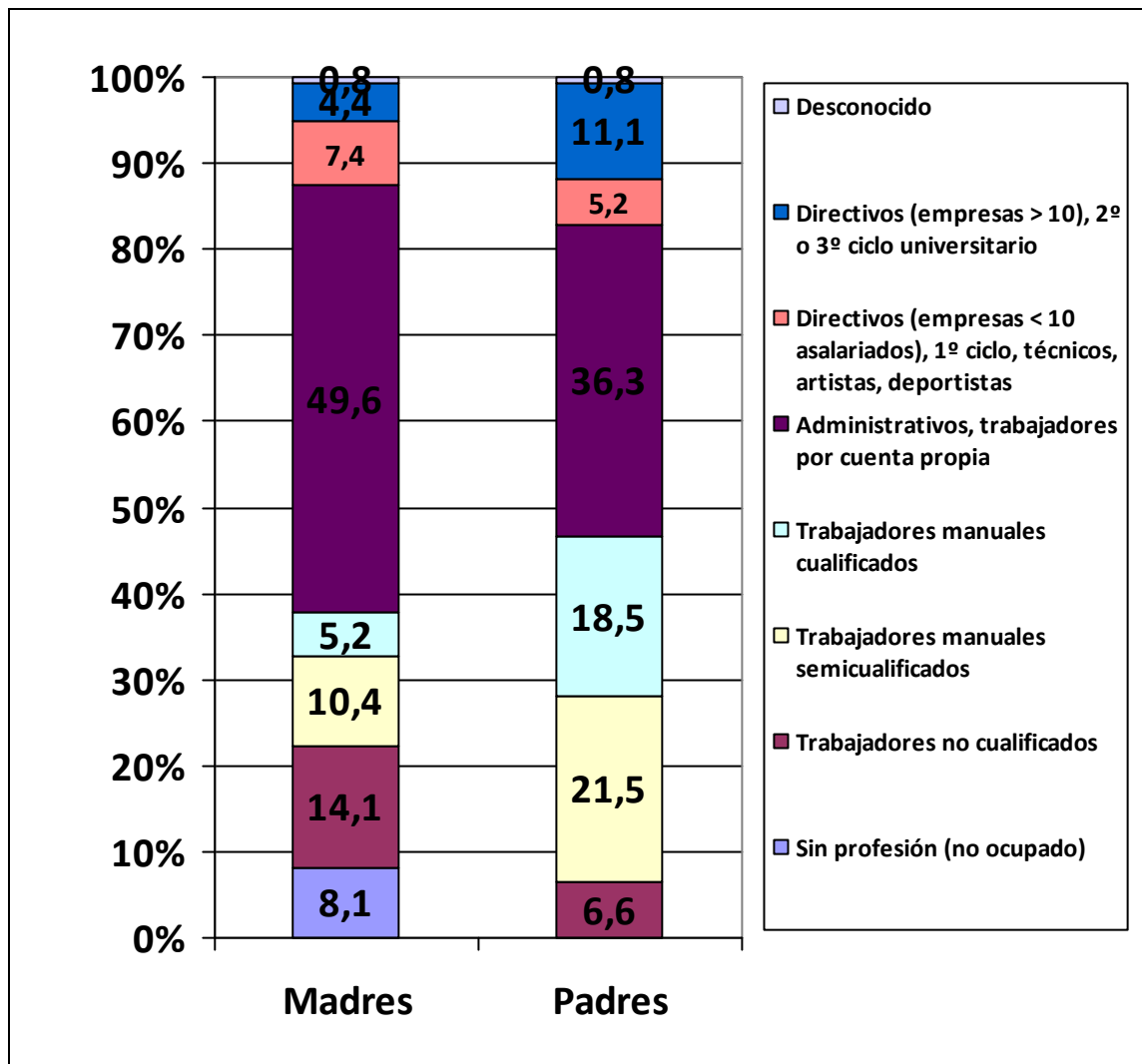


Figura 3. Profesiones de los padres.

1.2 Comparación con la cohorte

Se realizó el estudio comparativo entre ambas poblaciones, los que sí contestaron cuestionarios EDIK (n= 135) y los que no, los “perdidos” (n= 289), por no haber sido contactados, por no haber contestado ningún cuestionario a pesar de haber sido incluidos en el estudio, o por haber fallecido. Se compararon múltiples variables perinatales y de patología sufrida, y de los resultados (ver tabla 8) destacó la diferencia ampliamente significativa ($p < 0,001$) respecto a la procedencia externa, mucho mayor en el grupo no estudiado (24,9% versus 10,4%). Los no estudiados tendieron a ser más grandes (diferencia únicamente significativa en la longitud, pero no en el peso), y también estuvieron menos días ingresados, tanto en UCI como en total, tal vez por la menor incidencia de sepsis.

	Sí estudiados (n=135)	No estudiados (n=289)	P
Procedencia externa	14 (10,4%)	72 (24,9%)	0,001
Edad materna	31,33 (DE 4,72)	30,85 (DE 5,21)	0,371 (NS)
Edad gestacional	29,85 (DE 2,49)	30,20 (DE 2,75)	0,216 (NS)
Peso nacimiento	1197g (DE 304)	1249g (DE 313)	0,109 (NS)
Longitud nacimiento	37,9cm (DE 3,48)	38,6cm (DE 3,41)	0,041
Apgar 1 min	6,49 (DE 2,23)	6,70 (DE 2,25)	0,351 (NS)
Apgar 5 min	8,74 (DE 1,38)	8,61 (DE 1,62)	0,397 (NS)
Sepsis	42 (31,1%)	63 (21,8%)	0,039
Días UCI	21,4 (DE 24,69)	17,8 (DE 21,61)	0,127 (NS)
Días totales	59 (DE 29,18)	51,7 (DE 28,71)	0,016

Tabla 8. Comparación entre los que participaron en el estudio y el resto de la cohorte.

2. Diagnósticos, variable “riesgo de secuelas al alta”

2.1 Diagnósticos clínicos que componen la variable “riesgo de secuelas al alta”

Se seleccionaron del historial clínico de cada paciente una serie de diagnósticos clínicos, ecográficos y sensoriales que se pensó que podían relacionarse con una mala evolución del desarrollo y se muestran en la tabla 9. Destacaron por su frecuencia la presencia de sepsis en 45 pacientes (33,3%), aunque la mayoría no requirió ventilación mecánica ni soporte inotrópico, y en los hallazgos ecográficos la hemorragia intraventricular (HIV) grado I-II. Otra frecuente complicación que puede comprometer el futuro en los prematuros extremos es la retinopatía, que se diagnosticó en 22 pacientes (16,3%), aunque solo 3 precisaron laserterapia, y la displasia broncopulmonar, presente en 14 pacientes (10,4%).

Diagnósticos	Pacientes
Apgar 5' < 3	2 (1,5%)
Asfixia grave	4 (3%)
Sepsis	45 (33,3%)
Sepsis + VM	9 (6,7%)
Sepsis + Shock	2 (1,5%)
Clínica NRL dudosa	2 (1,5%)
Clínica NRL patológica o convulsión	3 (2,2%)
Displasia broncopulmonar	14 (10,4%)
Cirugía ductus	5 (3,7%)
HIV I-II	11 (8,1%)
HIV III- Infarto hemorrágico	5 (3,7%)
LMPV focal	4 (3%)
LMPV difusa	0
Hidrocefalia	3 (2,2%)
ROP I-II	15 (11,1%)
ROP III no umbral	4 (3%)
ROP III umbral-IV	3 (2,2%)
OEA o PEATC alterados	0

Tabla 9. Diagnósticos.

2.2 Riesgo de secuelas al alta (bajo, medio, alto)

En función de estos diagnósticos se clasificó (ver tabla 3) a los pacientes en 3 categorías según el riesgo de secuelas en el momento del alta. Un 28,9% presentó un riesgo medio o alto, como muestra la figura 4.

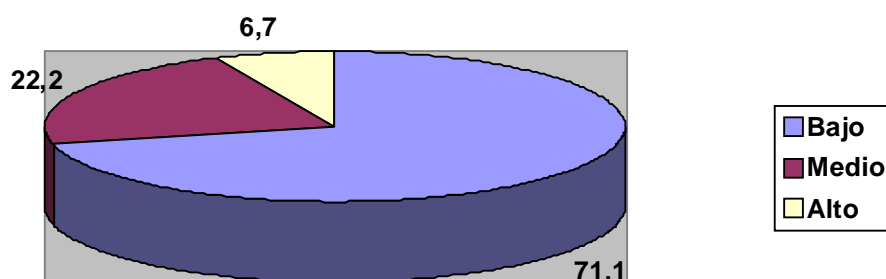


Figura 4. Riesgo de secuelas, evaluación al alta.

3. Cuestionarios EDIK (4, 8 y 12 meses)

3.1 Muestra global

La tabla 10 y la figura 5 detallan los resultados de los cuestionarios a los 4, 8 y 12 meses de edad corregida. El porcentaje de retraso aumentó de los 4 a los 8 meses, para volver a disminuir y alcanzar su mínimo a los 12 meses, mientras que el riesgo de retraso disminuyó a medida que aumenta la edad. La incidencia de normalidad fue menor a los 8 meses y máxima a los 12 meses.

Edades	Normal	Riesgo de retraso	Retraso
4 meses (n=126)	92 (73%)	23 (18,3%)	11 (8,7%)
8 meses (n=109)	74 (67,9%)	17 (15,6%)	18 (16,5%)
12 meses (n=100)	83 (83%)	11 (11%)	6 (6%)

Tabla 10. Resultados de la EDIK a las diferentes edades.

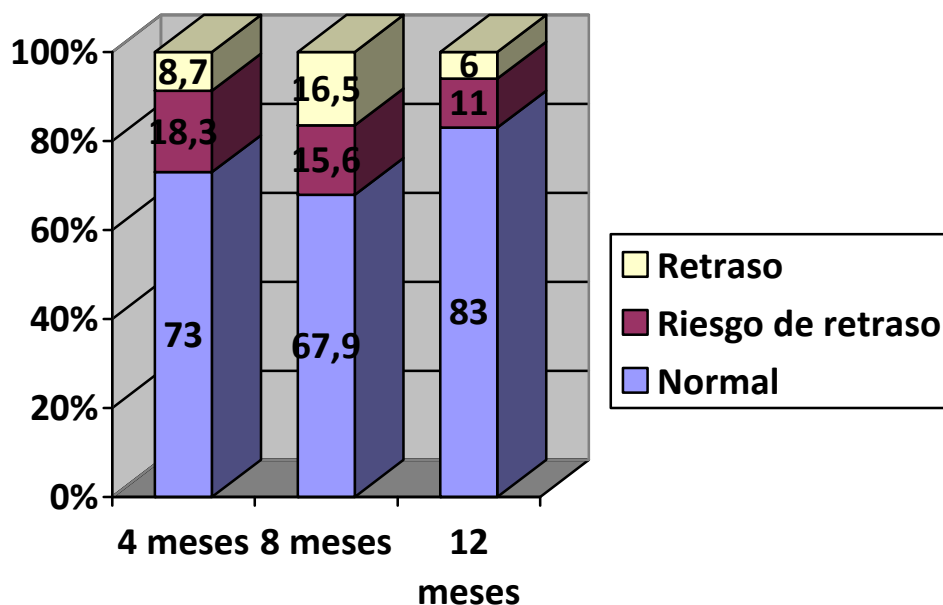


Figura 5. Resultados de la EDIK a las diferentes edades.

3.2 Muestra restringida

La tabla 11 y la figura 6 detallan los resultados en el grupo que contestó todos los cuestionarios. El porcentaje de retraso aumentó de los 4 a los 8 meses, para volver a disminuir a los 12 meses, mientras que el riesgo de retraso disminuyó a medida que aumenta la edad. La incidencia de normalidad fue máxima a los 12 meses.

Edades	Normal	Riesgo de retraso	Retraso
4 meses (n=83)	63 (75,9%)	16 (19,3%)	4 (4,8%)
8 meses (n=83)	61 (73,5%)	11 (13,3%)	11 (13,3%)
12 meses (n=83)	68 (81,9%)	10 (12,0%)	5 (6,0%)

Tabla 11. Resultados de la EDIK a las diferentes edades, muestra restringida.

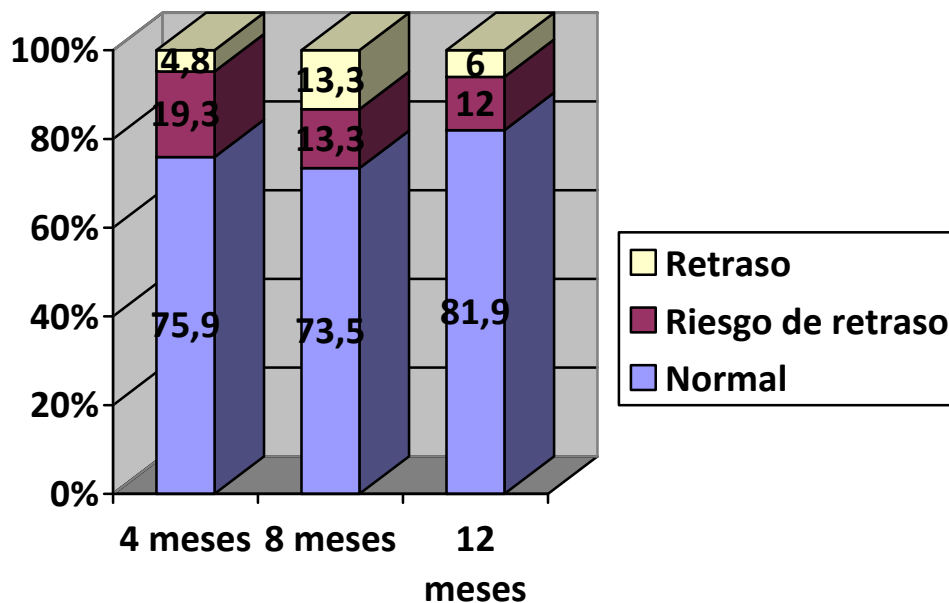


Figura 6. Resultados de la EDIK a las diferentes edades, muestra restringida.

4. Validez interna del test

Para estudiar la consistencia inter-persona (madre versus padre) se utilizó el índice Kappa (tabla 11) y los coeficientes de correlación de Pearson (tabla 12).

Edad	4 meses	8 meses	12 meses	14 meses
Tamaño muestra (n)	15	14	12	11
Kappa	0.815	0.650	1.00	1.00
Significación	0.001	0.015	0.001	0.001

Tabla 11: Resultados del test de Kappa (global) para la concordancia interobservador.

Edad	Puntuación total	Área cognitiva	Área motora	Área lenguaje	Área autonomía	Área social
4 meses (n=24)	0.678*	0.641*	0.429 ns	0.821**	0.215ns	0.762**
8 meses (n=24)	0.566*	0.782**	0.756**	0.707*	0.484 ns	0.728*
12 meses (n=20)	0.956**	0.883**	0.986**	0.824**	0.673*	0.735*
14 meses (n=20)	0.909**	0.798**	0.863**	0.877**	0.831**	0.823**

(*) indica $p < 0,05$, (**) indica $p < 0,01$

Tabla 12. Coeficientes de correlación de Pearson de la EDIK entre madres y padres.

5. Situación a los 2 años

5.1 Muestra completa

El seguimiento permitió clasificar a los pacientes en normales o con secuelas, y estas a su vez en secuelas leves, moderadas o graves. (Ver tabla 5).

La figura 6 muestra el seguimiento de los 135 pacientes de nuestro estudio, y las tablas 13 y 14 detallan las secuelas (algún paciente puede presentar más de una), resumidas en la tabla 15 y la figura 7.

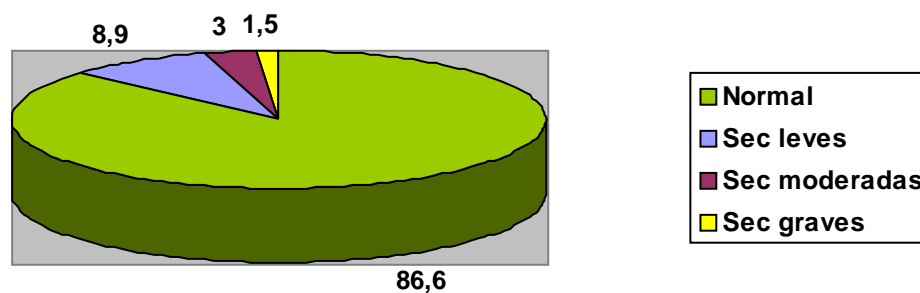


Figura 6. Resultados del seguimiento a los 2 años (porcentajes).

		Alteraciones motoras	Alteraciones cognitivas	Alteraciones sensoriales
Secuelas graves	Caso 1*	Hipertonía leve	Retraso psicomotor marcado	Déficit visual grave
	Caso 2	No	Retraso psicomotor moderado**	Déficit visual grave
Secuelas moderadas	Caso 3*	No	Retraso lenguaje	Déficit visual moderado
	Caso 4*	Hemiparesia	No	No
	Caso 5	Tetraplejía hipotónica	Retraso psicomotor moderado	Déficit visual moderado
	Caso 6	Hemiparesia	Retraso global moderado	No
Secuelas leves	Caso 7*	No	Retraso global leve	No
	Caso 8*	No	Retraso lenguaje	No
	Caso 9	No	Retraso lenguaje	No
	Caso 10	No	Retraso lenguaje, disperso	No
	Caso 11	No	Retraso global leve	No
	Caso 12*	No	Retraso global leve	No
	Caso 13*	No	Retraso lenguaje, disperso	No
	Caso 14	No	Retraso global leve	No
	Caso 15	No	Retraso global leve	Nistagmus
	Caso 16	No	Retraso lenguaje	No
	Caso 17	No	Retraso lenguaje	No
Caso 18	No	Retraso global leve (sobre todo lenguaje)	No	
Total	18	4	17	5

Tabla 13. Detalle de las secuelas a los 2 años (versión por casos).

* = PN < 1.000g

** En el caso 2 el retraso fue difícil de cuantificar debido al déficit visual.

Secuelas (Categorías)	Secuelas (detalle)	Número (%)
Secuelas motoras	Diplejía/ Signos NRL ^{***} , mínima disfunción	1 (0,7)
	Hemiplejía/ Alt NRL, pérdida de función pero movilidad	3 (2,2)
	Tetraplejía/ PCI sin deambulación	0
	Total	4 (3)
Retraso del desarrollo	Leve (70-84 o lenguaje)	13 (9,6)
	Moderado (50-69)	2 (1,5)
	Grave (<50)	2** (1,5)
	Total	17 (12,6)
Déficit auditivo	Leve	0
	Moderado pero corrección con soporte	0
	Profundo neurosensorial	0
	Total	0
Déficit visual	Bilateral parcial/ estrabismo o error refracción	1 (0,7)
	Unilateral total /alt visual pero posibilidad de ver	2 (1,5)
	Ceguera (AV<1/10) bilat	2 (1,5)
	Total	5 (3,7)
Trastornos de conducta	Leves	2 (1,5)
	Moderados	0
	Graves	0
	total	2 (1,5)
Epilepsia		0

Tabla 14. Detalle de las secuelas a los 2 años (versión por tipos de secuelas).

** En el caso 2 el retraso fue difícil de cuantificar debido al déficit visual.

*** NRL: Neurológico/a/os/as

Tipo de secuelas	Leves	Moderadas	Graves	Total
Alteraciones motoras	1	3	0	4
Alteraciones cognitivas	13	2	2**	17
Alteraciones visuales	1	2	2	5
Alteraciones conducta	2	0	0	2

Tabla 15. Resumen de los tipos de secuelas (por gravedad).

** En el caso 2 el retraso fue difícil de cuantificar debido al déficit visual.

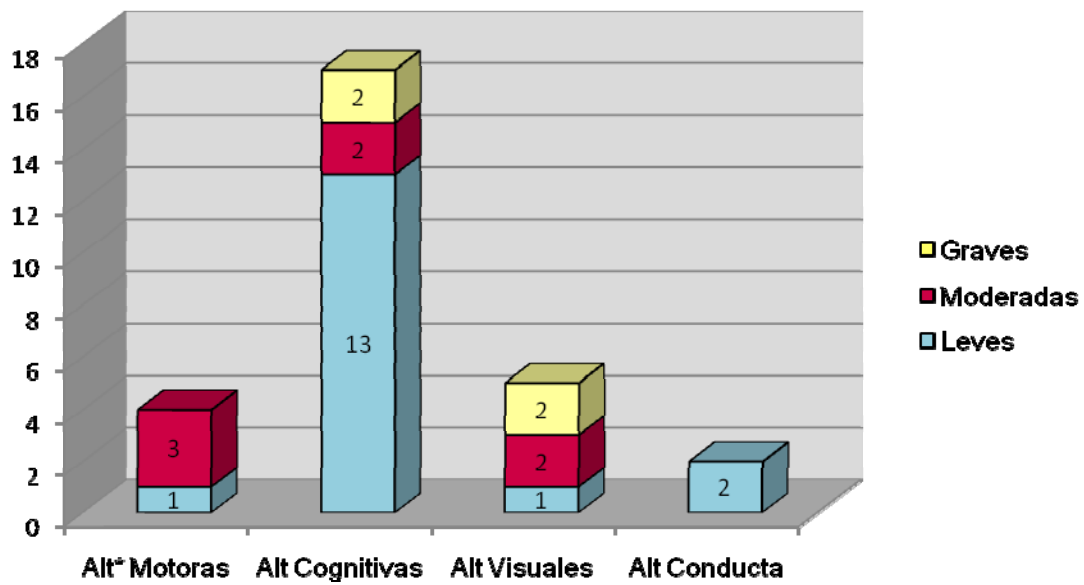


Figura 7. Secuelas a los 2 años (según tipos de secuelas).

* Alt: alteraciones

5.2 Cuestionario telefónico para recuperar los perdidos en el seguimiento

No todos los pacientes acudieron a las visitas de seguimiento hospitalario. De los 135 participantes activos en el estudio, 23 (17%) no acudieron a las visitas del programa de seguimiento, por cambios de domicilio, dificultades de acceso o por errores en la aplicación del programa de seguimiento, lo que contrasta con los perdidos, los 36 que nunca contestaron un cuestionario EDIK, de los que prácticamente la mitad, 17 (47,2%), no acudieron a las visitas de control en el hospital. De estos 40 pacientes (23 de la muestra activa + 17 de los perdidos) que no habían acudido al seguimiento hospitalario, se pudieron recuperar 33 (82,5%) a través de una encuesta telefónica inspirada en el trabajo de López Maestro y col., y que se muestra en el anexo 4. Los 23 pacientes activos en el estudio pudieron todos ser recuperados telefónicamente y 22 (95,7%) fueron considerados normales, frente a un único caso (4,3%) con secuelas leves. El grupo de 10 pacientes perdidos del estudio y del seguimiento que pudieron ser recuperados mediante la encuesta telefónica (7 no pudieron ser localizados) mostraron 9 pacientes normales y un caso con secuelas leves. La figura 8 resume el seguimiento a los 2 años.

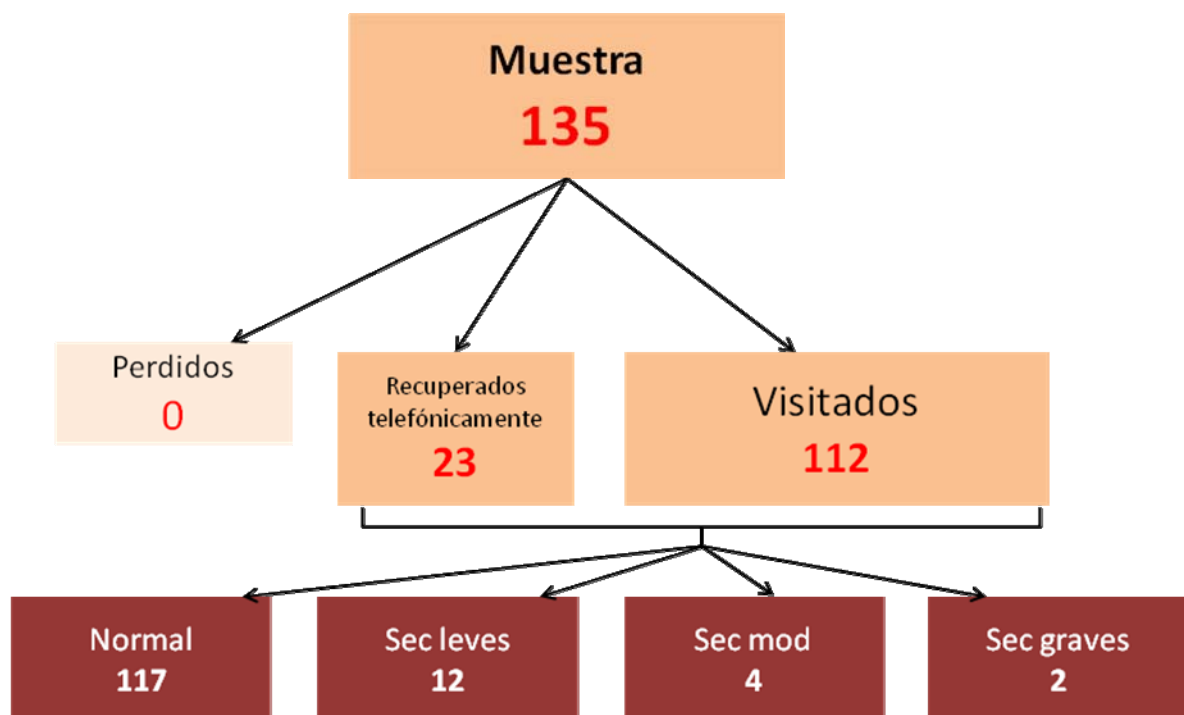


Figura 8. Muestra, seguimiento y resultados a los 2 años.

5.3 Muestra restringida

Si nos centramos en la muestra restringida (únicamente aquellos pacientes que contestaron todos los cuestionarios) los resultados a los 2 años son los mostrados por las figuras 9 y 10.

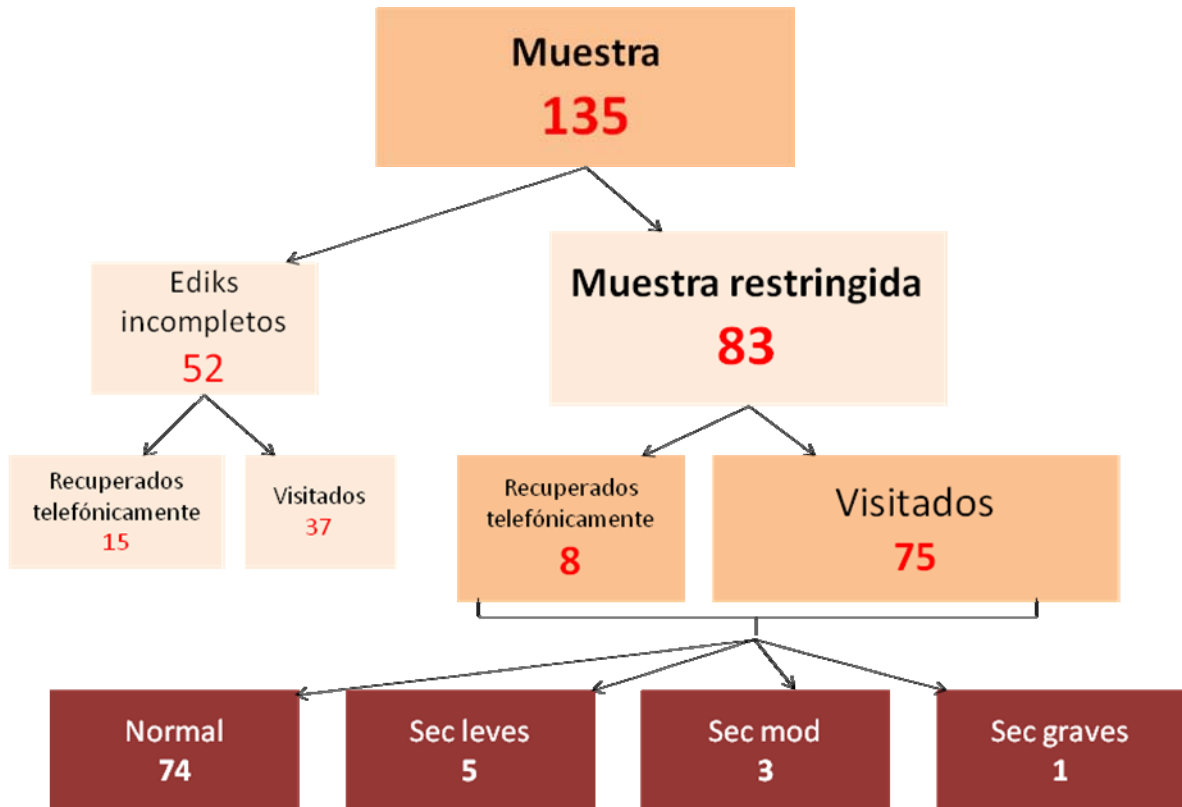


Figura 9. Muestra restringida, seguimiento y resultados a los 2 años.

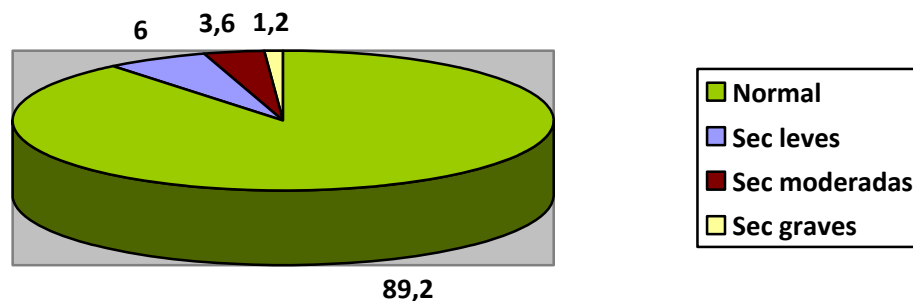


Figura 10. Resultados del seguimiento a los 2 años (porcentajes), muestra restringida.

6. Situación a los 5 años

6.1 Muestra completa

En la segunda etapa del seguimiento se valoró a 125 de los 135 pacientes del estudio, un 92,6% (ver figura 11).

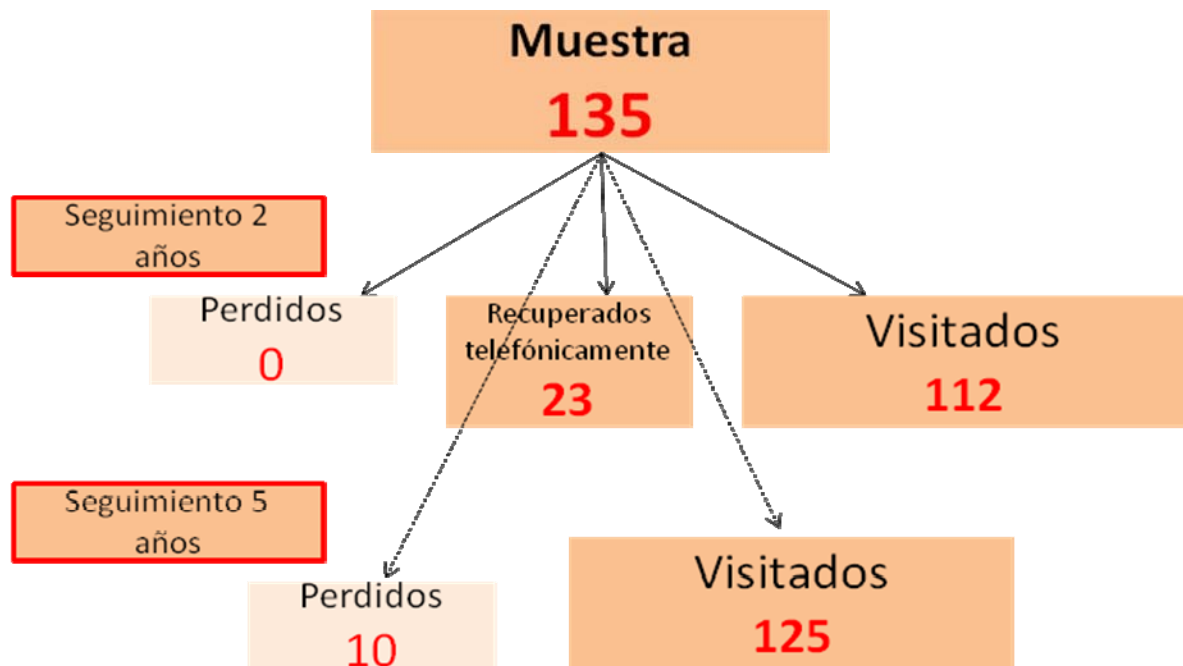


Figura 11. Muestra y seguimiento a los 5 años.

La edad a la que se examinó a los niños osciló entre los 48 meses (4 años) y los 80 meses (6 años y 6 meses, aunque únicamente 6 tenían 6 años o más, y de hecho sólo una tenía más de 6 años y 1 mes), con una media de 59,97, una mediana de 58 meses, y una desviación estándar de 5,56. Como hemos comentado con anterioridad para simplificar nos referimos a esta valoración como la de los 5 años.

6.1.1 Test de Kaufman-ABC

El test de Kaufman-ABC se aplicó a 120 pacientes y el resultado se muestra en la figura 12. El test no se pudo aplicar a 5 pacientes, 2 por ceguera, otro por ceguera y retraso marcado, y 2 por mutismo selectivo.

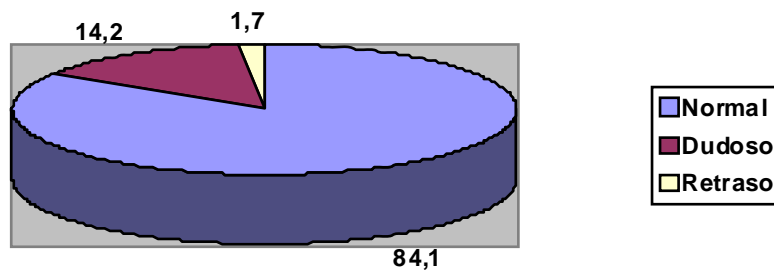


Figura 12. Resultados del test de Kaufman-ABC a los 5 años (porcentajes).

6.1.2 Inventarios de comportamiento de Achenbach

La figura 13 muestra los resultados del inventario de comportamiento de Achenbach. Únicamente 6 pacientes (4,8%) presentaron un resultado claramente patológico: 4 en el grupo de síndromes designados como internalizante (trastornos emocionales, ansioso/depresivo, quejas somáticas y retraído) y 2 en ambos grupos, tanto en internalizante como externalizante (problemas de atención y agresividad).

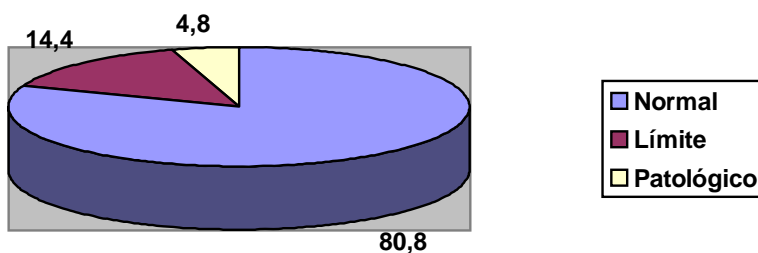


Figura 13. Resultados del cuestionario Achenbach a los 5 años (porcentajes).

6.1.3 Signos blandos

Los signos blandos se cuantificaron en 95 niños, obteniéndose un rango entre 1 y 47, con una media de 14,74 y desviación estándar de 11,00. 14 pacientes (14,7%) mostraron una puntuación superior o igual a 28; de estos 14 pacientes la mitad pertenecían al grupo con PN < 1.000 g, grupo que por lo tanto mostró

una incidencia de signos blandos del 22,6%, frente al 10,9% en los de PN $\geq 1.000g$.

6.1.4 Valoración global

Finalmente se valoró de forma global a los pacientes a partir del protocolo de seguimiento del hospital que permite clasificar en secuelas leves, moderadas y graves (ver tabla 6). Los resultados se muestran de forma global en las figuras 14 y 15, y detallando las secuelas en las tablas 16, 17, y 18 y la figura 16.

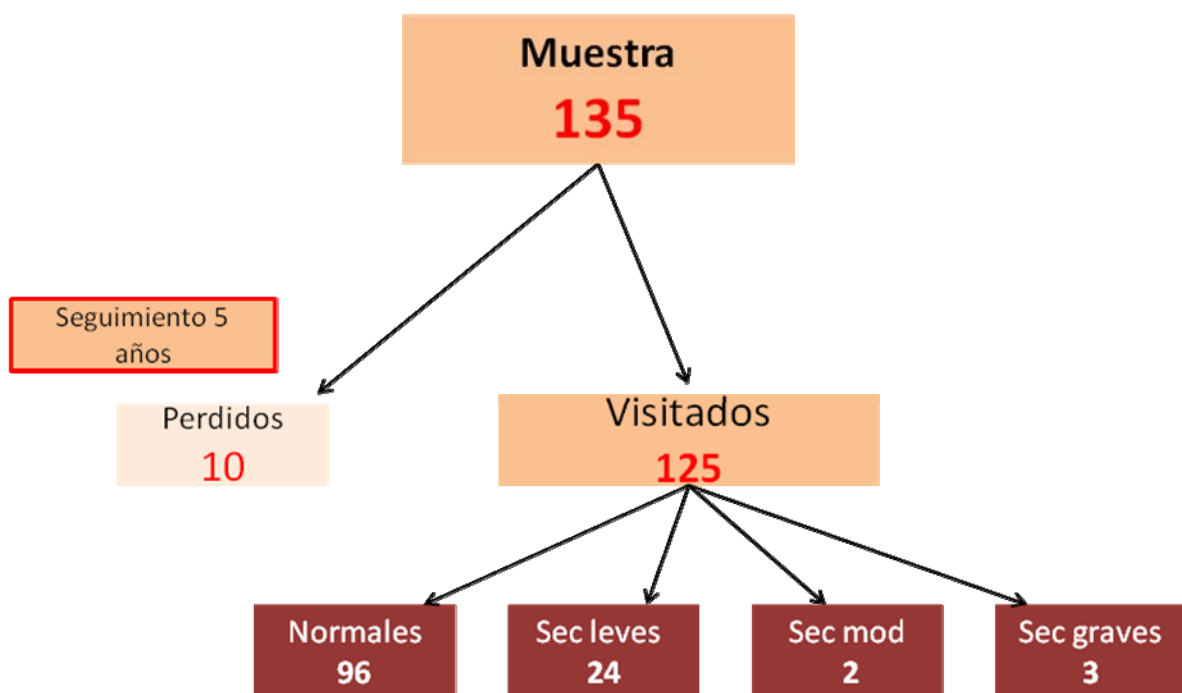


Figura 14. Muestra, seguimiento y resultados a los 5 años.

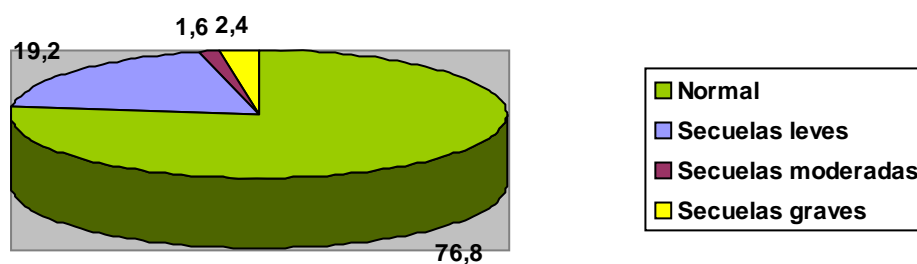


Figura 15. Resultados globales a los 5 años (porcentajes).

		Alteraciones motoras	Alteraciones cognitivas	Alteraciones conducta	Alteraciones sensoriales
Secuelas graves (3)	Caso 1*	No	Retraso marcado (K-ABC no aplicable)	No (Muy leves)	Déficit visual grave
	Caso 2	Signos blandos	K-ABC no aplicable	No	Déficit visual grave
	Caso 3*	No	K-ABC no aplicable	No	Déficit visual grave
Secuelas moderadas (2)	Caso 19	No	Pmc 68	No	No
	Caso 6	Hemiparesia	Pmc 51	No	No
Secuelas leves (24)	Caso 5	Leve hipotoníasignos blandos	Pmc 79	No (Muy leves)	Déficit visual, estrabismo
	Caso 7*	Signos blandos	No	Leves (intern)	No
	Caso 8*	No	Pmc 80	No (Muy leves)	No
	Caso 12*	Signos blandos	Pmc 71	No	No
	Caso 17	No	Pmc 80	No (Muy leves)	No
	Caso 18	No	Pmc 71	No	No
	Caso 20	No	No	Leves (todo)	No
	Caso 21	No	Pmc 71	No	No
	Caso 22	No	No	Leves (intern)	No
	Caso 23	No	Pmc 73	No	No
	Caso 24	Signos blandos	Pmc 81	No	No
	Caso 25	No	K-ABC no aplicable	Leve (mutismo)	No
	Caso 26	No	K-ABC no aplicable	Leve (mutismo)	No
	Caso 27	No	Pmc 76	No	No
	Caso 28	No	Pmc 81	No	No
	Caso 29	No	Pmc 82	No	No
	Caso 30	Signos blandos	Pmc 72	No (Muy leve)	No
	Caso 31	No	No	Leve (intern)	No
	Caso 32	No	Pmc 84	No	No
	Caso 33	No	Pmc 80	Leve (todo, intern)	No
	Caso 34	No	Pmc 77	No	No
	Caso 35	No	No	Leve (intern)	No
	Caso 36	No	Pmc 80	No (Muy leve)	No
	Caso 37	No	Pmc 76	No (Muy leve)	No
Total		2	20	8	4

Tabla 16. Detalle de las secuelas a los 5 años (versión por casos).

Casos 4 y 9 perdidos, aunque de hecho el caso 4 sí realizó el seguimiento habitual del hospital y en la visita de los 5 años se catalogó de **hemiparesia izquierda** muy leve, en principio (y a falta de un estudio más completo) se hubiese mantenido pues en la categoría de secuelas moderadas.

El caso 5 pasó de secuelas moderadas a leves ya que a los 5 años únicamente mostraba una hipotonía global discreta con leves dificultades a nivel motor fino y un nivel cognitivo con retraso dudoso; también a nivel visual mejoró su clasificación.

Los casos 10, 11, 13, 14, 15 y 16 pasaron de secuelas leves a normalidad.

* = PN < 1.000g

Secuelas (Categorías)	Secuelas (detalle)	Número (%)
Alteraciones motoras	Diplejía/ Signos NRL, mínima disfunción	1
	Hemiplejía/ Alt NRL, pérdida de función pero movilidad	1
	Tetraplejía/ PCI sin deambulación	0
	Total	2
Retraso del desarrollo	Leve (70-84 o lenguaje)	17
	Moderado (50-69)	2
	Grave (<50)	1
	Total	20
Déficit auditivo	Leve	0
	Moderado pero corrección con soporte	0
	Profundo neurosensorial	0
	Total	0
Déficit visual	Bilateral parcial/ estrabismo o error refracción	1
	Unilateral total /alt visual pero posibilidad de ver	0
	Ceguera (AV<1/10) bilat	3
	Total	4
Trastornos de conducta	Leves	8
	Moderados	0
	Graves	0
	total	8
Epilepsia		0

Tabla 17. Detalle de las secuelas a los 5 años (versión por tipos de secuelas).

	Leves	Moderadas	Graves	Total
Alteraciones motoras	1	1	0	2
Alteraciones cognitivas	17	2	1	20
Alteraciones visuales	1	0	3	4
Alteraciones conducta	8	0	0	8

Tabla 18. Resumen de los tipos de secuelas (por gravedad).

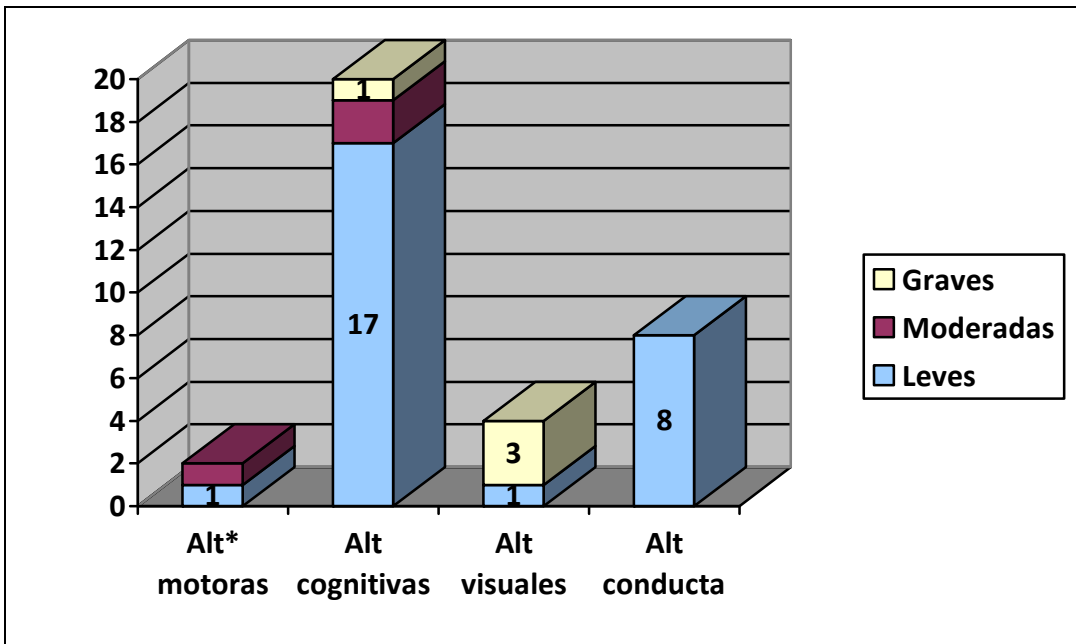


Figura 16. Secuelas a los 5 años (según tipos de secuelas).
* Alt: alteraciones

6.1.5 Evolución en el tiempo

La figura 17 muestra los cambios del estatus de los pacientes (normalidad y tipos de secuelas) entre los 2 y los 5 años.

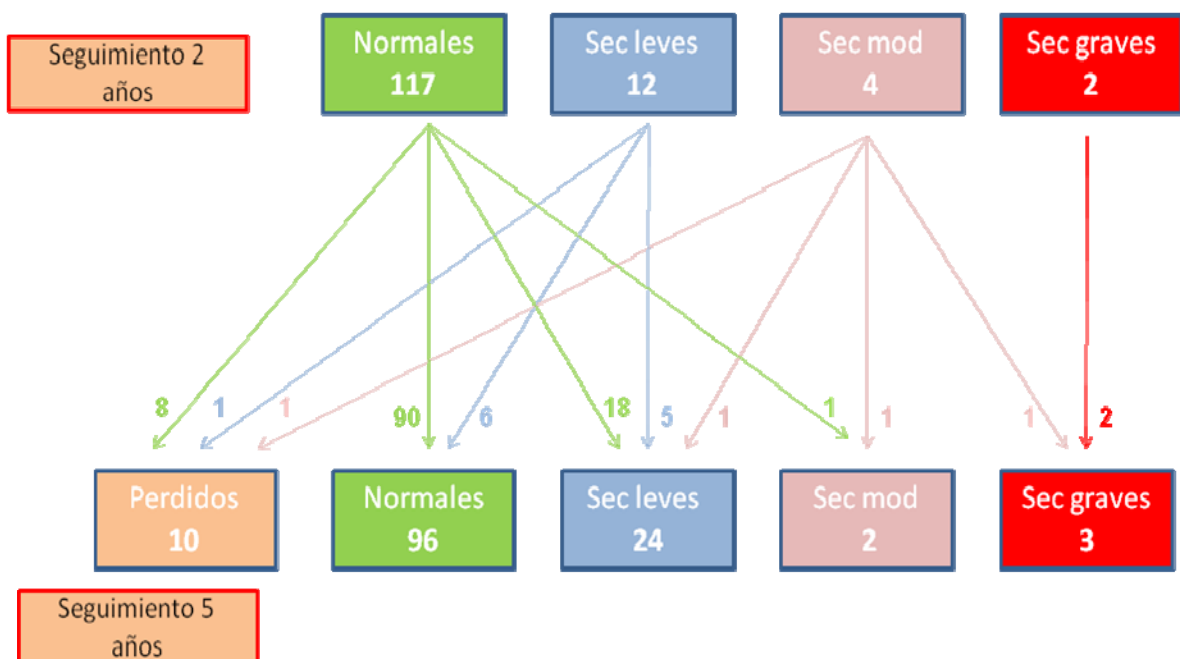


Figura 17. Evolución en el tiempo.

6.2 Muestra restringida

Si consideramos únicamente a los pacientes que completaron todos los cuestionarios los resultados del seguimiento a los 5 años fueron los que muestran las figuras 18 y 19. De los 83 pacientes con todos los cuestionarios EDIK completados, 76 (un 91,6%) se valoraron a los 5 años.

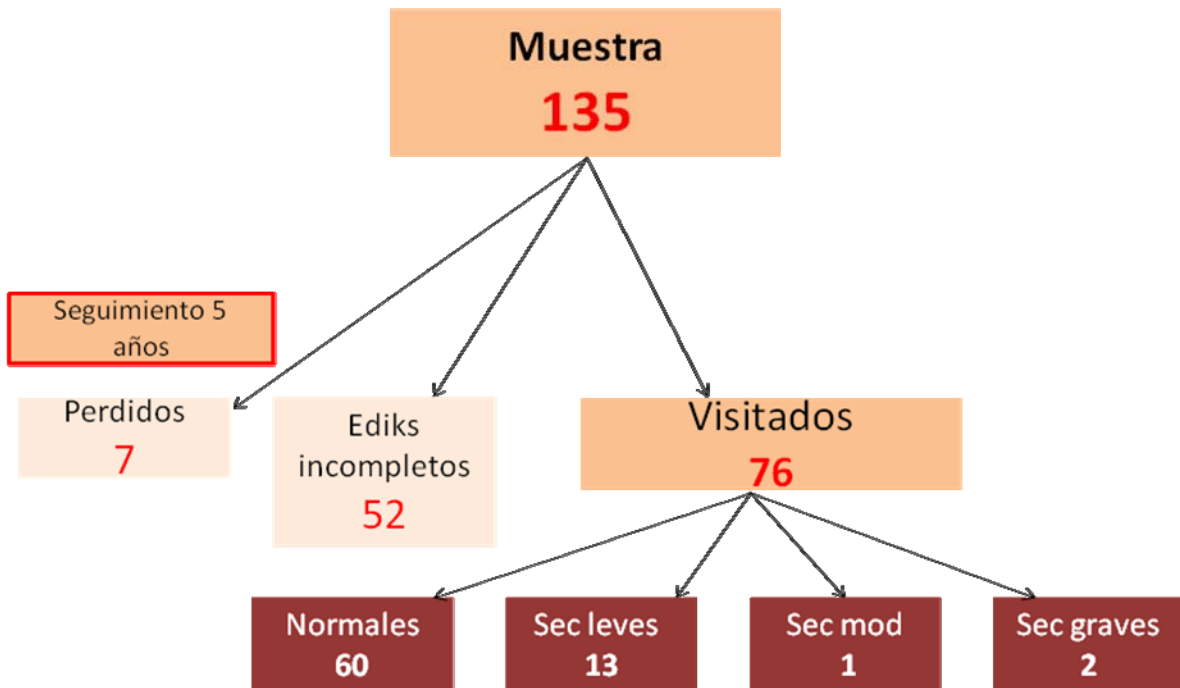


Figura 18. Muestra restringida, seguimiento y resultados a los 5 años.

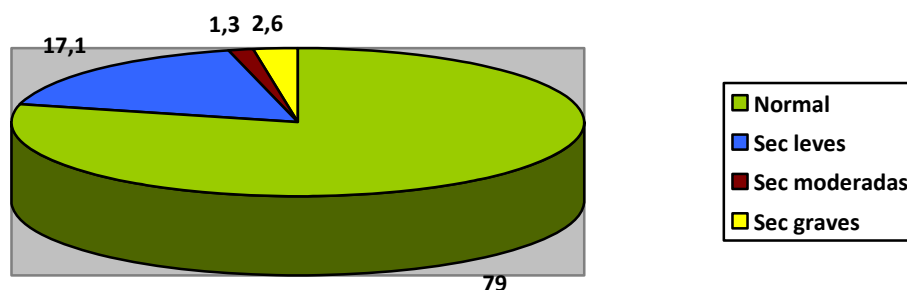


Figura 19. Resultados globales a los 5 años (porcentajes), muestra restringida.

7. Utilidad predictiva de la EDIK

7.1 Fiabilidad respecto a la unidad de atención precoz

La tabla 19 muestra la comparación entre la evaluación mediante la escala de Llevant por parte del servicio de maduración del Hospital de Sant Joan de Déu y los resultados de la EDIK para las mismas edades, y la tabla 20 la utilidad predictiva de la EDIK frente a dicha valoración y su concordancia en los diferentes momentos.

EDIK		Valoración maduración (escala Llevant)		
		Normal	Duda	Patológico
EDIK 4 meses (n=71)	Normal	50	4	0
	Duda	6	6	0
	Patológico	1	2	2
EDIK 8 meses (n=62)	Normal	46	1	0
	Duda	4	2	0
	Patológico	1	4	4
EDIK 12 meses (n=53)	Normal	44	0	0
	Duda	2	3	1
	Patológico	0	0	3

Tabla 19. Valoración por el servicio de maduración a los 4, 8 y 12 meses.

	4 meses	8 meses	12 meses
Sensibilidad	0,71	0,91	1
Especificidad	0,88	0,90	0,96
VPP	0,59	0,67	0,78
VPN	0,93	0,98	1
LR +	5,82	9,27	23
LR -	0,33	0,10	0
Exactitud	0,85	0,90	0,96
Concordancia Kappa (95% CI)	0,489 (0,239-0,740)	0,547 (0,290-0,804)	0,789 (0,557-1)

Tabla 20. Resumen de la estadística en todas las edades.

Cabe destacar la alta utilidad predictiva y concordancia a los 12 meses.

7.2 Valor predictivo de la EDIK respecto a los resultados de los 2 años

La tabla 21 muestra la correlación de Spearman existente entre los valores de EDIK a los 4, 8 y 12 meses y la variable “riesgo de secuelas al alta” (o “riesgo al alta”) y los resultados del seguimiento a los 2 años.

	Número	rho Spearman	p
EDIK 4 meses	126	-0,026	0,776 NS
EDIK 8 meses	109	-0,292	0,002
EDIK 12 meses	100	-0,337	0,001
Riesgo al alta	135	0,230	0,007

Tabla 21. Correlaciones entre EDIK y “riesgo al alta” y situación a los 2 años.

Puede observarse que la EDIK a los 8 y a los 12 meses, al igual que la variable “riesgo de secuelas al alta”, se correlacionaron con los resultados a los 2 años.

La tabla 22 muestra un resumen del valor predictivo (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR-, exactitud) de la EDIK y de la variable “riesgo al alta” a las diferentes edades frente a los resultados a los 2 años.

	Sens*.	Espec**.	VPP	VPN	LR+	LR-	Exact***.
EDIK 4 meses	0,40	0,93	0,18	0,97	5,38	0,65	0,90
EDIK 8 meses	0,67	0,86	0,22	0,98	4,90	0,39	0,85
EDIK 12 meses	0,50	0,96	0,33	0,98	12	0,52	0,94
Riesgo al alta	0,67	0,96	0,44	0,98	17,2	0,35	0,94

Tabla 22. Valor predictivo de la EDIK y de la variable riesgo al alta frente a los resultados a los 2 años.

Sens*: Sensibilidad, Espec**: Especificidad, Exact***: Exactitud.

La tabla 23 muestra el estudio ROC (áreas bajo la curva) de los resultados de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses respecto a los resultados a 2 años.

	Número	Área bajo la curva	p
EDIK 4 meses	126	0,768	0,043
EDIK 8 meses	109	0,865	0,003
EDIK 12 meses	100	0,855	0,016

Tabla 23. Estudio ROC de los resultados de la EDIK respecto a los resultados a los 2 años.

Puede observarse una buena discriminación de las áreas bajo la curva, ya que todas ellas fueron superiores a 0,700 y mostraron diferencia significativa. La más discriminante fue la EDIK a los 8 meses.

Para analizar la concordancia entre los resultados de las determinaciones de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses (clasificados en normal, dudoso y retraso) y los resultados del seguimiento a los 2 años (clasificados en normal, secuela menor o leve y secuela mayor o moderada + grave), se calculó el índice Kappa (ver tabla 24).

Puede observarse que la concordancia fue significativa a los 8 y 12 meses, siendo superior a los 12 meses (Kappa=0,226).

EDIK		Resultados a los 2 años			Kappa, p
		Normal	Sec*. menor	Sec*. mayor	
EDIK 4 meses	normal	81 (88,0%)	9 (9,8%)	2 (2,2%)	K=0,016 p=0,798 NS
	duda	21 (90,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	
	patológico	9 (81,8%)	0	2 (18,2%)	
EDIK 8 meses	normal	68 (91,9%)	4 (5,4%)	2 (2,7%)	K=0,182 p= 0,005
	duda	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0	
	patológico	11 (61,1%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	
EDIK 12 meses	normal	76 (91,6%)	5 (6,0%)	2 (2,4%)	K=0,226 p= 0,004
	duda	9 (81,8%)	2 (18,2%)	0	
	patológico	3 (50,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	

Tabla 24. Concordancia entre las determinaciones de la EDIK y los resultados a los 2 años.

* Sec: Secuela

7.3 Valor predictivo de la EDIK respecto a los resultados de los 5 años

La tabla 25 muestra la correlación de Spearman existente entre los valores de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses (y la variable “riesgo de secuelas al alta”) y los resultados del seguimiento a los 5 años.

	Número	rho Spearman	p
EDIK 4 meses	116	0,030	0,752 NS
EDIK 8 meses	102	-0,192	0,054 NS
EDIK 12 meses	93	-0,059	0,575 NS
Riesgo al alta	125	0,260	0,003

Tabla 25. Correlaciones entre EDIK y “riesgo al alta” y resultados a los 5 años.

Puede observarse que las determinaciones de la EDIK no se correlacionaron con los resultados a los 5 años, mientras que la variable “riesgo de secuelas al alta” sí lo hizo.

La tabla 26 muestra un resumen del valor predictivo (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR-, exactitud) de la EDIK y de la variable “riesgo al alta” a las diferentes edades frente a los resultados a los 5 años.

	Sens*.	Espec**.	VPP	VPN	LR+	LR-	Exact***.
EDIK 4 meses	0,25	0,92	0,10	0,97	3,11	0,82	0,90
EDIK 8 meses	0,60	0,86	0,18	0,98	4,16	0,47	0,84
EDIK 12 meses	0,33	0,94	0,17	0,98	6,0	0,71	0,92
Riesgo al alta	0,80	0,96	0,44	0,99	19,2	0,21	0,94

Tabla 26. Valor predictivo de la EDIK y de la variable riesgo al alta frente a los resultados a los 5 años.

Sens*: Sensibilidad, Espec**: Especificidad, Exact***: Exactitud.

La tabla 27 muestra el estudio ROC (áreas bajo la curva) de los resultados de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses respecto a los resultados a los 5 años.

	Número	Área bajo la curva	p
EDIK 4 meses	116	0,627	0,388 NS
EDIK 8 meses	102	0,720	0,099 NS
EDIK 12 meses	93	0,563	0,712 NS

Tabla 27. Estudio ROC de los resultados de la EDIK respecto a los resultados a los 5 años.

Puede observarse una mala discriminación de las áreas bajo la curva, ya que sólo a los 8 meses fue superior a 0,700 y “casi” mostró diferencia significativa ($p=0,099$).

Para analizar la concordancia entre los resultados de las determinaciones de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses (clasificados en normal, dudoso y retraso) y los resultados del seguimiento a los 5 años (clasificados en normal, secuela menor o leve y secuela mayor o moderada + grave), se calculó el índice Kappa (ver tabla 28).

EDIK		Resultados a los 5 años			Kappa, p
		Normal	Sec* .menor	Sec* .mayor	
EDIK 4 meses	normal	67 (79,8%)	15 (17,9%)	2 (2,4%)	K=-0,017 p=0,822 NS
	dudoso	19 (86,4%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	
	retraso	6 (60,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	
EDIK 8 meses	normal	58 (84,1%)	9 (13,0%)	2 (2,9%)	K=0,154 p= 0,032
	dudoso	13 (81,3%)	3 (18,8%)	0	
	retraso	8 (47,1%)	6 (35,3%)	3 (17,6%)	
EDIK 12 meses	normal	61 (78,2%)	15 (19,2%)	2 (2,6%)	K=0,022 p=0,785 NS
	dudoso	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0	
	retraso	3 (50,0%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	

Tabla 28. Concordancia entre determinaciones de la EDIK y resultados a los 5 años.

Sec*: Secuela.

Puede observarse que la concordancia sólo fue significativa a los 8 meses, y muy discreta (Kappa=0,154).

A los **5 años**, dada la complejidad de la valoración realizada, también se analizaron las secuelas en varios apartados. En primer lugar únicamente con el resultado del test de Kaufmann (K-ABC) (tabla 29), que aporta la valoración

más cognitiva. Dado que no se pudo pasar este test a los 3 niños con ceguera (ni a 2 pacientes con mutismo selectivo que se negaron a colaborar) y esto perjudicaba seriamente al estudio ya que se “perdían” 3 pacientes con secuelas graves, se decidió englobar a estos 3 pacientes con marcado déficit visual con los que presentaban un resultado en el K-ABC por debajo de 2 desviaciones estándar (retraso), en una categoría llamada “déficit cognitivo o sensorial importante”. Los resultados se muestran en la tabla 30. La tabla 31 muestra los resultados de los inventarios de comportamiento de Achenbach.

	Sens*.	Espec**.	VPP	VPN	LR+	LR-	Exact***
EDIK 4 meses	0	0,92	0	0,99	0	1,09	0,91
EDIK 8 meses	0,5	0,85	0,06	0,99	3,43	0,58	0,85
EDIK 12 meses	0	0,94	0	0,99	0	1,06	0,93

Tabla 29. Valor predictivo de la EDIK aplicada a los 4, 8 y 12 meses en relación a la presencia de retraso cognitivo (K-ABC) a los 5 años.

Sens*: Sensibilidad, Espec**: Especificidad, Exact***: Exactitud.

	Sens*.	Espec**.	VPP	VPN	LR+	LR-	Exact***.
EDIK 4 meses	0,25	0,92	0,10	0,97	3,06	0,82	0,89
EDIK 8 meses	0,6	0,85	0,18	0,98	4,11	0,47	0,84
EDIK 12 meses	0,33	0,94	0,17	0,98	5,87	0,71	0,92

Tabla 30. Valor predictivo de la EDIK aplicada a los 4, 8 y 12 meses en relación a la presencia de retraso cognitivo o secuela sensorial importante a los 5 años.

Sens*: Sensibilidad, Espec**: Especificidad, Exact***: Exactitud.

	Sens*.	Espec**.	VPP	VPN	LR+	LR-	Exact***.
EDIK 4 meses	0	0,91	0	0,96	0	1,10	0,88
EDIK 8 meses	0	0,83	0	0,98	0	1,20	0,81
EDIK 12 meses	0	0,93	0	0,95	0	1,07	0,89

Tabla 31. Valor predictivo de la EDIK aplicada a los 4, 8 y 12 meses en relación a la presencia de trastornos de comportamiento (Achenbach) a los 5 años.

Sens*: Sensibilidad, Espec**: Especificidad, Exact***: Exactitud.

Se llevaron a cabo correlaciones entre las clases de la EDIK y los resultados de Kaufmann, Achenbach y “signos blandos” que medían los mismos aspectos. Así la “EDIK cognitiva” se debía correlacionar con el Kaufmann, la “EDIK social” con el Achenbach y la “EDIK motora” con los signos blandos (o motor fino). La tabla 32 resume los resultados obtenidos.

	Número	rho Spearman	p
EDIK cognitiva y Kaufmann			
4 meses	111	-0,014	0,882 NS
8 meses	97	0,199	0,051 NS
12 meses	89	0,143	0,180 NS
EDIK social y Achenbach			
4 meses	115	0,278	0,003
8 meses	102	0,248	0,012
12 meses	93	-0,067	0,522 NS
EDIK motora y signos blandos			
4 meses	87	0,072	0,510 NS
8 meses	76	-0,259	0,024
12 meses	74	-0,417	0,000

Tabla 32. Correlaciones entre las subescalas equivalentes de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses y los resultados del Kaufmann, Achenbach y signos blandos.

Puede observarse que el único resultado congruente fue la correlación entre la EDIK motora y los signos blandos, que aumentó con el tiempo.

7.4 Valor predictivo de la EDIK (muestra restringida) respecto a los resultados de los 2 años

La tabla 33 muestra la correlación de Spearman existente entre los valores de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses y la variable “riesgo de secuelas al alta” y los resultados del seguimiento a los 2 años.

	Número	rho Spearman	p
EDIK 4 meses	83	-0,145	0,191 NS
EDIK 8 meses	83	-0,268	0,014
EDIK 12 meses	83	-0,339	0,002
Riesgo al alta	83	0,271	0,013

Tabla 33. Correlaciones entre EDIK y “riesgo al alta” y resultados a los 2 años, muestra restringida.

Puede observarse que la EDIK a los 8 y a los 12 meses, al igual que la variable “riesgo de secuelas al alta”, se correlacionaron con los resultados a los 2 años.

La tabla 34 muestra el estudio ROC (áreas bajo la curva) de los resultados de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses respecto a los resultados a los 2 años (79 normales y 4 alterados).

	Número	Área bajo la curva	p
EDIK 4 meses	83	0,744	0,102 NS
EDIK 8 meses	83	0,818	0,033
EDIK 12 meses	83	0,853	0,018

Tabla 34. Estudio ROC de los resultados de la EDIK respecto a los resultados a los 2 años, muestra restringida.

Puede observarse una buena discriminación de las áreas bajo la curva, ya que todas ellas fueron superiores a 0,700. La más discriminante fue la EDIK a los 12 meses.

7.5 Valor predictivo de la EDIK (muestra restringida) respecto a los resultados de los 5 años

La tabla 35 muestra la correlación de Spearman existente entre los valores de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses y la variable “riesgo de secuelas al alta” y los resultados del seguimiento a los 5 años.

	Número	rho Spearman	p
EDIK 4 meses	76	-0,028	0,809 NS
EDIK 8 meses	76	-0,116	0,319 NS
EDIK 12 meses	76	-0,120	0,303 NS
Riesgo al alta	76	0,392	<0,001

Tabla 35. Correlaciones entre EDIK y “riesgo al alta” y resultados a los 5 años, muestra restringida.

Puede observarse que las determinaciones de la EDIK no se correlacionaron con los resultados a los 5 años, mientras que la variable “riesgo de secuelas al alta” sí lo hizo.

La tabla 36 muestra el estudio ROC (áreas bajo la curva) de los resultados de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses respecto a los resultados a los 5 años (73 normales y 3 alterados)

	Número	Área bajo la curva	p
EDIK 4 meses	76	0,521	0,904 NS
EDIK 8 meses	76	0,546	0,790 NS
EDIK 12 meses	76	0,559	0,729 NS

Tabla 36. Estudio ROC de los resultados de la EDIK respecto a los resultados a los 5 años, muestra restringida.

Puede observarse una mala discriminación de las áreas bajo la curva, ya que todas fueron inferiores a 0,700. Sin embargo, la discriminación (área bajo la curva) aumentó a medida que aumentaba la edad de la EDIK.

Se decidió llevar a cabo correlaciones entre las subescalas de la EDIK y los resultados de Kaufmann, Achenbach y “signos blandos” que medían los mismos aspectos. Así la “EDIK cognitiva” se confrontó con el Kaufmann, la

“EDIK social” con el Achenbach y la “EDIK motora” con los signos blandos (o motor fino). La tabla 37 resume los resultados obtenidos.

	Número	rho Spearman	p
EDIK cognitiva y Kaufmann			
4 meses	73	0,143	0,228 NS
8 meses	72	0,101	0,400 NS
12 meses	73	0,184	0,119 NS
EDIK social y Achenbach			
4 meses	76	0,150	0,197 NS
8 meses	76	0,101	0,386 NS
12 meses	76	-0,100	0,389 NS
EDIK motora y signos blandos			
4 meses	60	-0,001	0,995 NS
8 meses	60	-0,173	0,187 NS
12 meses	60	-0,404	0,001

Tabla 37. Correlaciones entre las subescalas equivalentes de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses y los resultados del Kaufmann, Achenbach y signos blandos. Muestra restringida.

Puede observarse que el único resultado significativo fue la correlación entre la EDIK motora y los signos blandos a los 12 meses, si bien las cifras fueron congruentes al aumentar con el tiempo. También fue congruente la relación entre la EDIK social y el Achenbach, aunque no alcanzó significación en ningún momento. La EDIK cognitiva y el Kaufmann no mostraron congruencia.

7.6 Análisis bivariante y multivariante de variables que pueden influir en el resultado a los 2 años

Para el **análisis bivariante** se consideraron datos socio-epidemiológicos (estudios y profesión de los padres), edad de la madre, peso de nacimiento, edad gestacional, sexo, gestación múltiple, riesgo de secuelas al alta (según las afecciones padecidas durante el ingreso y la exploración neurológica, de imagen y sensorial - visión, audición - al alta) y mediciones de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses. En la tabla 38 se resumen los resultados obtenidos.

	Resultados a los 2 años		p
	Normal o secuelas leves	Secuelas mayores	
Número de casos	129	6	-----
PN (g)	1208 (295)	997 (267)	0,087 NS
EG (semanas)	29,8 (2,20)	27,7 (2,34)	0,022
Sexo masculino	67 (51,9%)	4 (66,7%)	0,683 NS
Edad materna (años)	31,6 (4,58)	31,8 (4,49)	0,895 NS
Gestación múltiple	41 (31,78%)	2 (33,3%)	0,712 NS
Estudios padre (primarios)	37 (28,9%)	1 (16,7%)	0,861 NS
Estudios madre (primarios)	28 (21,7%)	2 (33,4%)	0,867 NS
Profesión padre (manual)	62 (48,1%)	1 (16,7%)	0,276 NS
Profesión madre (manual o sin)	50 (38,76%)	1 (16,7%)	0,509 NS
Riesgo de secuelas al alta			<0,001
- bajo	96 (74,4%)	0	
- medio	28 (21,7%)	2 (33,3%)	
- alto	5 (3,9%)	4 (66,7%)	
EDIK a 4 meses	95,60 (17,99)	77,20 (18,05)	0,027
EDIK a 8 meses	93,87 (19,11)	66,83 (19,51)	0,001
EDIK a 12 meses	101,97 (16,1)	73,75 (22,84)	0,001

Tabla 38. Estudio bivariante respecto a los resultados a 2 años.

Puede observarse que las secuelas mayores en el seguimiento a los 2 años se relacionaron con una menor edad gestacional, presencia de mayor riesgo de secuelas al alta y menores puntuaciones de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses.

Para el **análisis multivariante** aplicando la regresión logística se consideraron las 5 variables con significación estadística en el análisis bivariante y el peso de nacimiento, cuya p era inferior a 0,1. Entre las tres mediciones de la EDIK

claramente interrelacionadas entre sí se escogió inicialmente la variable con más influencia independiente en los resultados a 2 años. Fue la determinación a los 12 meses.

Al aplicar el método ENTER en la regresión logística, el peso también fue eliminado.

El modelo constituido por la EDIK a los 12 meses, la edad gestacional y la variable “riesgo de secuelas al alta” incluyó 100 casos (74%), con una R^2 de Nagelkerke de 0,675. El modelo es:

	<u>beta</u>	<u>signif.</u>	<u>OR (95% CI)</u>
EDIK 12 meses	-0,083	0,100	0,920 (0,83-1,01)
EG (sem)	-0,626	0,172	0,602 (0,291-1,246)
Riesgo al alta (1,2,3)	2,666	0,051	14,39 (0,907-228,25)
Constante	16,198	0,272	---

Puede observarse que el riesgo de secuelas mayores a los 2 años disminuye a mayor puntuación de la EDIK a los 12 meses y a mayor edad gestacional, y aumenta a mayor “riesgo de secuelas al alta”.

$$z = -0,083*EDIK12 - 0,626*EG + 2,666*RIESGO + 16,198$$

En el caso del neonato CSA con EDIK12 de 54, edad gestacional de 26 semanas y riesgo de 3 (alto), z sería 3,438. Al ser superior a 0,5, la predicción es que “tendrá secuelas mayores”. En cambio, en el caso con EDIK12 de 116, edad gestacional de 36 semanas y riesgo de 1 (bajo), z sería -13,3. Al no ser superior a 0,5, la predicción es que “no tendrá secuelas mayores”.

Aplicando estos criterios, la capacidad discriminante tiene una sensibilidad del 0,75, especificidad de 1, valor predictivo positivo de 1, valor predictivo negativo de 0,99 y exactitud de 0,99.

Si en un nuevo modelo se suprime la edad gestacional, entonces la R^2 de Nagelkerke es 0,601. El nuevo modelo es:

	<u>beta</u>	<u>signif.</u>	<u>OR (95% CI)</u>
EDIK 12 meses	-0,055	0,109	0,946 (0,884-1,012)
Riesgo al alta (1,2,3)	2,829	0,015	16,933 (1,714-167,25)
Constante	-3.997	0,341	---

Puede observarse que el riesgo de secuelas mayores a los 2 años disminuye a mayor puntuación de la EDIK a los 12 meses y aumenta a mayor “riesgo de secuelas al alta”.

$$z = -0,055 \cdot \text{EDIK12} + 2,829 \cdot \text{RIESGO} - 3,997$$

En el caso del neonato CSA con EDIK12 de 54 y riesgo de 3 (alto), z sería 1,52. Al ser superior a 0,5, la predicción es que “tendrá secuelas mayores”. En cambio, en el caso con EDIK12 de 116 y riesgo de 1 (bajo), z sería -7,548. Al no ser superior a 0,5, la predicción es que “no tendrá secuelas mayores”.

Aplicando estos criterios, la capacidad discriminante tiene una sensibilidad del 0,5, especificidad de 0,99, valor predictivo positivo de 0,67, valor predictivo negativo de 0,98 y exactitud de 0,978.

Si finalmente se suprime del modelo la EDIK a los 12 meses, el R^2 de Nagelkerke es de 0,478.

De acuerdo con lo dicho, la aportación independiente a la varianza total fue de 47,8% para la variable “riesgo de secuelas al alta”, de 12,3% para la EDIK a los 12 meses y de 7,4% para la edad gestacional.

7.7 Análisis bivariante y multivariante de variables que pueden influir en el resultado a los 5 años

Para el **análisis bivariante** se consideraron datos socio-epidemiológicos (estudios y profesión de los padres), edad de la madre, peso de nacimiento, edad gestacional, sexo, gestación múltiple, riesgo de secuelas al alta (según las afecciones padecidas durante el ingreso y la exploración neurológica, de imagen y sensorial - visión, audición - al alta) y mediciones de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses. En la tabla 39 se resumen los resultados obtenidos.

	Resultados a los 5 años		p
	Normal o secuelas leves	Secuelas mayores	
Número de casos	120	5	-----
PN (g)	1216 (292)	888 (310)	0,015
EG (semanas)	29,9 (2,19)	26,8 (2,28)	0,002
Sexo masculino	62 (51,7%)	4 (80%)	0,369 NS
Edad materna (años)	31,6 (4,50)	33,8 (4,49)	0,281 NS
Gestación múltiple	40 (33,3%)	3 (60%)	0,453 NS
Estudios padre (primarios)	34 (28,5%)	2 (40%)	0,951 NS
Estudios madre (primarios)	26 (21,7%)	3 (60%)	0,147 NS
Profesión padre (manual)	56 (46,7%)	1 (20%)	0,474 NS
Profesión madre (manual o sin)	45 (37,5%)	2 (40%)	0,720 NS
Riesgo secuelas al alta			<0,001
- bajo	93 (77,5%)	0	
- medio	22 (18,3%)	1 (20%)	
- alto	5 (4,2%)	4 (80%)	
EDIK a 4 meses	95,33 (18,21)	85,25 (23,79)	0,283 NS
EDIK a 8 meses	93,09 (19,10)	75,40 (30,99)	0,053 NS
EDIK a 12 meses	101,23 (16,6)	95,67 (42,00)	0,590 NS

Tabla 39. Estudio bivariante respecto a los resultados a los 5 años.

Puede observarse que las secuelas mayores en el seguimiento a los 5 años se relacionan con un menor peso de nacimiento, una menor edad gestacional y la presencia de mayor riesgo de secuelas al alta. No influyen las puntuaciones de la EDIK a los 4, 8 y 12 meses.

Para el **análisis multivariante** aplicando la regresión logística se han considerado las 3 variables con significación estadística en el análisis bivariante y la EDIK a los 8 meses, cuya p era inferior a 0,1.

Al aplicar el método ENTER en la regresión logística, el peso de nacimiento fue eliminado.

El modelo constituido por la EDIK a los 8 meses, la edad gestacional y la variable “riesgo de secuelas al alta” incluyó 102 casos (82%), con una R^2 de Nagelkerke de 0,662. El modelo es:

	<u>beta</u>	<u>signif.</u>	<u>OR (95% CI)</u>
EDIK 8 meses	-0,041	0,203	0,960 (0,900-1,022)
EG (sem)	-0,595	0,107	0,552 (0,268-1,137)
Riesgo al alta (1,2,3)	3,169	0,019	23,78 (1,688-334,85)
Constante	10,339	0,335	---

Puede observarse que el riesgo de secuelas mayores a los 2 años disminuye a mayor puntuación de la EDIK a los 8 meses y a mayor edad gestacional, y aumenta a mayor “riesgo de secuelas al alta”.

$$z = -0,041 \cdot \text{EDIK8} - 0,595 \cdot \text{EG} + 3,169 \cdot \text{RIESGO} + 10,339$$

En el caso del neonato CSA con EDIK8 de 55, edad gestacional de 26 semanas y riesgo de 3 (alto), z sería 2,121. Al ser superior a 0,5, la predicción es que “tendrá secuelas mayores”. En cambio, en el caso con EDIK8 de 89, edad gestacional de 36 semanas y riesgo de 1 (bajo), z sería -11,56. Al no ser superior a 0,5, la predicción es que “no tendrá secuelas mayores”.

Aplicando estos criterios, la capacidad discriminante tiene una sensibilidad del 0,60, especificidad de 1, valor predictivo positivo de 1, valor predictivo negativo de 0,98 y exactitud de 0,98.

Si en un nuevo modelo se suprime la EDIK a los 8 meses, entonces la R^2 de Nagelkerke es 0,581. El nuevo modelo es:

	<u>beta</u>	<u>signif.</u>	<u>OR (95% CI)</u>
EG (sem)	-0,378	0,223	0,685 (0,373-1,258)
Riesgo al alta (1,2,3)	3,005	0,007	20,185 (2,232-182,54)
Constante	1,162	0,897	---

Puede observarse que el riesgo de secuelas mayores a los 5 años disminuye a mayor edad gestacional y aumenta a mayor “riesgo de secuelas al alta”.

Aplicando estos criterios, la capacidad discriminante tiene una sensibilidad del 0,60, especificidad de 0,99, valor predictivo positivo de 0,75, valor predictivo negativo de 0,98 y exactitud de 0,98.

Si finalmente se suprime del modelo la edad gestacional, el R^2 de Nagelkerke es de 0,543.

De acuerdo con lo dicho, la aportación independiente a la varianza total es de 54,3% para la variable “riesgo de secuelas al alta”, de 3,8% para la edad gestacional y de 8,1% para la EDIK a los 8 meses.

En vistas a estos resultados, tanto las secuelas neurológicas a los 2 años como a los 5 años son mejor pronosticadas por la variable combinada “riesgo de secuelas al alta” que por las puntuaciones de la EDIK o la edad gestacional.

7.8 Comparación con los que se perdieron del estudio (“drop outs”)

La tabla 40 muestra la comparación entre los que participaron en el estudio y los perdidos. De los 40 perdidos, en el seguimiento a los 2 años se valoraron 29 (10 se recuperaron mediante cuestionario telefónico) y se perdieron 11 (4 exitus y 7 no localizables). A los 5 años de la muestra de 135 se estudiaron 125 y de los 40 que no habían contestado ningún cuestionario EDIK se valoraron 28 (telefónicamente 16) y se perdieron por lo tanto 12 (4 exitus y 8 no localizables).

Perinatal	Sí EDIK (n=135)	No EDIK (n=40)	P
Edad gestacional	29,85 (DE 2,49)	30,05 (DE 2,63)	0,660 NS
Peso nacimiento	1197g (DE 304)	1172g (DE 258)	0,637 NS
Sexo masculino	71 (52,6%)	20 (50%)	0,913 NS
Apgar 5 min	8,74 (DE 1,38)	8,75 (DE 1,53)	0,968 NS
HIV III-IV	5	2	0,926 NS
LMPV	4 focal	1	0,699 NS
Edad materna	31,59 (DE 4,56)	31 (DE 5,41)	0,492 NS
Estudios maternos			
Sin o desconocidos	1	0	<0,001
Primarios	29	26	
Secundarios	81	9	
Universitarios	24	5	
Profesión materna			
Sin o desconocida	12	15	<0,001
Trabajadores manuales	40	11	
Administrativos	67	11	
Directivos	16	3	
Riesgo	Sí EDIK (n=135)	No EDIK (n=40)	
Bajo	96	24	0,206 NS
Medio	30	10	
Alto	9	6	
2 años	Sí EDIK (n=135)	No EDIK (n=29)	
Normales (2a)	117 (86,6%)	22 (75,9%)	0,087 NS
Secuelas leves (2a)	12 (8,9%)	3 (7,5%)	
Secuelas moderadas (2a)	4 (3%)	1 (2,5%)	
Secuelas graves (2a)	2 (1,5%)	3 (7,5%)	
5 años	Sí EDIK (n=125)	No EDIK (n=28)	
Normales (5a)	96 (76,8%)	22 (78,6%)	0,091 NS
Secuelas leves (5a)	24 (19,2%)	2 (7,1%)	
Secuelas moderadas (5a)	2 (1,6%)	1 (3,6%)	
Secuelas graves (5a)	3 (2,4%)	3 (10,7%)	

Tabla 40. Comparación entre los participantes en el estudio y los perdidos.

El estudio estadístico mostró que no había ninguna diferencia significativa entre los perdidos y no perdidos, con la excepción de los estudios y las profesiones maternas, ambos de inferior nivel en el grupo perdido.

Discusión

DISCUSIÓN

1. Muestra (comparación con la cohorte)

La **cohorte total** de recién nacidos con PN menor de 1.500 g o EG inferior a 32 semanas, entre diciembre de 1998 y mayo de 2001, en la Agrupació Sanitaria Sant Joan de Déu-Hospital Clínic fue de 424 (Ver figura 3). Por lo tanto, 249 de ellos nunca fueron contactados, por motivos de disponibilidad del personal (se acudía a las unidades neonatales con una frecuencia aproximadamente semanal), o de los padres (algunos rara vez estaban en las unidades en los horarios de visita médica), o por barreras idiomáticas (inmigrantes...). Se puede pues considerar la muestra estudiada como “de conveniencia”.

En el estudio comparativo entre la población de estudio (n= 135) y el resto de la cohorte no estudiado (n= 289) (por no haber sido contactados, no haber contestado ningún cuestionario a pesar de haber sido incluidos en el estudio, o haber sido exitus), se compararon múltiples variables perinatales y de patología sufrida. De los resultados (ver tabla 16) destaca la diferencia ampliamente significativa ($p < 0,001$) respecto a la procedencia externa, mucho mayor en el grupo no estudiado (24,9% versus 10,4%). Esto se explicaría por traslados de recién nacidos de varios días de vida o, sobre todo, por padres de procedencia más lejana, y que en general acudían con menor frecuencia a visitar a los niños, y por lo tanto eran menos susceptibles de coincidir con quien contactaba a los padres para el estudio. Los no estudiados tienden a ser más grandes (diferencia únicamente significativa en la longitud, pero no en el peso), y también estuvieron menos días ingresados (hecho que dificultaba el ser contactados), tanto en UCI como en total, tal vez por la menor incidencia de sepsis. También puede influir en la estancia más corta de la población no estudiada, la devolución de pacientes externos a sus unidades de origen con un peso menor al requerido para el alta, para finalizar allí la ganancia ponderal. En todo caso los “no estudiados” tienden a tener menor patología, y por lo tanto

puede considerarse que las conclusiones del estudio pueden extrapolarse a toda la cohorte.

2. Correlación maduración-EDIK

La comparación entre la evaluación realizada por el servicio de maduración y la valoración que se obtiene a partir de los cuestionarios a las mismas edades es muy buena, y mejora como es lógico con la edad: la sensibilidad pasa de 0,71 (muy correcta) a los 4 meses a 1 al año de vida, la especificidad de 0,88 a 0,96, mientras que el valor predictivo positivo pasa del 0,59 al 0,78 y el valor predictivo negativo del 0,93 al 1, valores que muestran todos ellos una gran consistencia entre ambas valoraciones. Ello confirma la fiabilidad de los padres a la hora de evaluar a sus hijos, ya apuntada en varios estudios. Aunque la KID, escala americana origen de la EDIK, ya había sido adaptada y baremada en varios países (Alemania, Holanda, Hungría, República Checa y Rusia), y había mostrado un alto grado de validez y fiabilidad al aplicarla tanto a niños normales, como a niños procedentes de UCI neonatales y a niños pequeños con retraso del desarrollo (Reuter, 1997; Wozniak, 1996), nunca se había contrastado la evaluación de padres de prematuros extremos. Los complicados primeros meses de vida de estos pacientes y el desajuste entre las expectativas de los padres y la difícil realidad pueden ocasionar ansiedad, tendencia a la sobreprotección y alteración de la relación paterno filial, hechos que hacían temer que los padres de prematuros ofreciesen una visión distorsionada de las aptitudes de sus hijos. Sin embargo, los buenos resultados de nuestra muestra desmienten tales prejuicios y confirman su utilidad como evaluadores, a pesar de implementar los cuestionarios en situaciones difíciles desde el punto de vista psicológico.

3. Validez interna del test

Los resultados del índice Kappa son buenos, incluso el más bajo, a los 8 meses, de 0,65, pero con una significación del 0,015, y apoyan la buena consistencia inter-persona de la EDIK.

Los coeficientes de correlación de Pearson muestran que globalmente (puntuación total) las madres y los padres de este grupo presentan una alta concordancia en sus valoraciones de las conductas observadas en sus hijos, lo que confirma la buena fiabilidad inter-observadores de la EDIK. Aunque estos coeficientes de fiabilidad inter-observador son plenamente satisfactorios, los padres de niños prematuros no logran coincidir tanto como los padres de estudios previos (españoles, holandeses y norteamericanos) con niños a término (Reuter, 1996). Parece que las madres y los padres de prematuros divergen más en sus observaciones del comportamiento de sus hijos, especialmente durante los primeros meses de vida. A todas las edades, pero sobre todo en los dos primeros cuestionarios (4 y 8 meses), las madres les observan realizar un mayor número de comportamientos, especialmente en el área de autonomía. Esta área está muy relacionada con la alimentación, tarea en la que los padres suelen estar menos involucrados, hecho que podría influir en su observación de un menor número de comportamientos. Tal vez las mayores atenciones que requieren los prematuros, de forma predominante los primeros meses, explicaría un leve incremento de esa pequeña diferencia en la dedicación, y por lo tanto en las observaciones, entre padres y madres. El pequeño tamaño de la muestra también puede dificultar su significación.

En conclusión, la alta consistencia inter-observadores de la EDIK apoya su fiabilidad como instrumento de medida del desarrollo psicomotor, también en poblaciones de riesgo como los prematuros extremos.

4. Situación a los 2 años

4.1 Secuelas

4.1.1 Secuelas motoras

La parálisis cerebral infantil (PCI) es la secuela más mencionada tras la prematuridad, y como se ha comentado en la introducción su frecuencia aumenta a menor edad gestacional. En esta serie, 3 niños (2,2%) han sido diagnosticados de PCI, ninguno de ellos con imposibilidad para la marcha (se trata de secuelas motoras moderadas), y un cuarto presenta hipertonia leve (secuela leve), cifras más bien bajas y alejadas del 9% del estudio poblacional EPIPAGE (Fily, 2006), pero acorde con varios estudios recientes como el de Hernández y col. (2005) con un 5,8% de PCI, y el 3,9% en Europa en 1996 (Platt, 2007). De los 3 con PCI, uno pertenece al grupo de menores de 1.000g, que muestran pues un 2,6% de PCI, cifra como era de esperar algo superior al 2,1% del grupo con PN superior o igual a 1.000 g, aunque el restringido número de pacientes dificulta la significación.

El grupo SEN1.500 engloba desde hace unos años los RN con PN inferior o igual a 1.500 g de numerosos centros españoles (actualmente ya son 49). En su informe publicado en el año 2007 (Moro, 2007) que hace referencia a los RN de los años 2002 y 2003, con 1753 RNMBP (el 74,2% de los nacidos en dichos años en España), la incidencia de PCI es del 4,5%, y del 6,8% en el subgrupo de PN inferior a 1.000g. Ambos resultados son algo superiores a los nuestros, pero cercanos. Tal vez se podría explicar la leve diferencia por los discretamente mayores EG y PN de nuestra muestra: 29,71 semanas de media de EG versus 29,1 del grupo SEN1.500, y PN medio de 1199g versus 1111g (+/- 238) del grupo SEN1.500. Y sobre todo, al tratarse el nuestro de un estudio en dos centros, frente a uno de tipo poblacional, el sesgo de selección, que tiende a mostrar mejores pronósticos (Hille, 1994), incidiría en nuestros resultados, discretamente mejores.

4.1.2 Secuelas sensoriales

Como alteraciones neurosensoriales se detectaron 2 déficit visuales graves, 2 moderados y uno leve (nistagmus) que suponen un 3,7%, cifra menor pero cercana al 5,7% del grupo SEN1.500. No se ha hallado ningún déficit auditivo, en la línea de algunas publicaciones recientes (Fily, 2006; Hernández, 2005) y no lejos, asimismo, del 1,8% del grupo SEN1.500.

4.1.3 Secuelas cognitivas

Sin embargo, a pesar de la percepción de la PCI como secuela de peso, la más frecuente a los 2 años es el retraso cognitivo o del desarrollo, que aumentará en importancia al llegar a la etapa escolar (Marlow, 2004). En esta línea, en esta serie se ha hallado a los 2 años a 17 pacientes (12,6%) con retraso del desarrollo, la gran mayoría (13, un 9,6%) leves, y sólo 4 (3%) con retraso moderado o grave, 1 de ellos perteneciente al grupo con PN inferior a 1.000 g. Estas cifras son similares al estudio de Hernández y col. (2005), que siguieron a una muestra de 222 RN con PN inferior a 1.500 g hasta los 2 años de edad, y hallaron un 17,1% de alteraciones del desarrollo leves ($CD < 85$). También están en la línea del estudio EPIPAGE que mostró a los 2 años una incidencia de retraso del desarrollo moderado ($CD < 70$) del 4,7% (Fily, 2006).

Entre los 17 pacientes con retraso cognitivo resalta la presencia de retraso del lenguaje (destacado o aislado, en el resto se engloba en el retraso global), lo que marcaría una incidencia de retraso del lenguaje entre un 6 y un 12,6%, resultado comparable al de Gassió y col. (1995), que hallaron un 7% de incidencia de retraso del lenguaje en la evaluación a los 2 años de RN menores de 1.500 g, y en el rango descrito en la literatura (1,38-28%). Dicho retraso se explicaría por una adquisición más lenta del lenguaje y mayores dificultades articulatorias. Las alteraciones del lenguaje afectan sobre todo al componente expresivo (Arce, 2003; Hernández, 2005). En esta línea, el grupo SEN1.500 mostró una incidencia mayor de algún tipo de déficit de expresión, un 17,8%, frente al 4,5% de algún tipo de déficit de recepción, datos que se sitúan en rangos similares a los de este estudio.

4.1.4 Secuelas globales

Si se engloban los diferentes tipos de secuelas se identifican 6 pacientes (4,4%) con secuelas moderadas o graves, de los cuales 3 pertenecen al grupo con PN inferior a 1.000 gramos, que presenta pues una incidencia de secuelas mayores del 7,9%, valores todos ellos bajos en relación a otros estudios. Wilson-Costello y col. (2005), evalúan a su muestra de pacientes (todos ellos con PN inferior a 1.000g) a los 20 meses de edad corregida, edad similar a la nuestra, y hallan un 36% de secuelas mayores, cifra muy superior a la nuestra, que se explica posiblemente por los mayores edad gestacional y peso de nacimiento de nuestra muestra, donde también el subgrupo con PN inferior a 1.000g presenta una EG y un PN superiores: EG con promedio de 28 frente a 25,5 de la muestra de Wilson-Costello y PN con promedio de 835,4 frente a 755,8. El porcentaje de normalidad a los 2 años de nuestro grupo, de un 86,6%, resulta discretamente superior al del grupo SEN1.500, de un 84,9%, aunque en la misma línea.

4.2 Predicción

El estudio del valor predictivo a los 2 años se muestra en la tabla 22. La especificidad y el valor predictivo negativo son muy buenos, aunque no puede decirse lo mismo de la sensibilidad y el valor predictivo positivo, que a pesar de mejorar con la edad a la que se pasa el cuestionario no llegan a valores deseables para una herramienta de *screening*. Los estándares requeridos para test de *screening* son una sensibilidad cercana al 80% y una especificidad próxima al 90% (Glascoe, 1995).

Los resultados de la LR+ son similares a los 4 y 8 meses (5,38 y 4,90) y mejoran a los 12 meses con un 12, resultado que sitúa a la EDIK en la categoría de LR+ muy buena (mayor de 10). El resultado de la LR- a los 2 años únicamente es aceptable a los 8 meses (0,39). La exactitud presenta valores muy correctos, siendo, como es lógico esperar, el mejor el de los 12 meses.

Las curvas ROC (tabla 23) muestran una buena discriminación de las áreas bajo la curva, siendo máxima a los 8 meses (0,865), hecho que podría explicarse por la pérdida de 9 casos entre los 8 y los 12 meses, entre los cuales se encuentran 2 de los únicos 6 pacientes con secuelas mayores;

además estos 2 son ambos verdaderos positivos, con lo que la muestra de los 12 meses queda con sólo 2 verdaderos positivos (en vez de los 4 de la muestra de los 8 meses) frente a 2 falsos negativos, y el análisis de su capacidad predictiva se ve seriamente dañado. Estos datos de ABC son mejores que los del IGMUN-II para la predicción de secuelas al año (0,632) y equiparables a los de la misma escala para la predicción de muerte o secuelas al año (0,866) (Rodríguez-Miguélez, 2006). Otros estudios consideran datos inferiores a los nuestros como valores aceptables de áreas bajo curvas ROC del CRIB frente a secuelas mayores al año de vida (0,73) (Bührer, 2009) y a los 18 meses (0,77) (Lago, 1999).

La correlación de Spearman (tabla 21) y el índice Kappa (tabla 24), que miden la concordancia entre los resultados de las EDIK a las diferentes edades y los del seguimiento a los 2 años, muestran unos niveles de significación muy satisfactorios para los 8 y 12 meses. La significación es levemente mejor, como era razonable esperar, a los 12 meses.

Resulta lógico esperar que una valoración a los 4 meses de vida, aunque sea con la corrección de la prematuridad, prediga con ciertas dificultades la futura evolución de los pacientes. Dicha capacidad predictiva aumenta a medida que se pasan los cuestionarios a lactantes de mayor edad, y es máxima, en la mayoría de análisis efectuados, a los 12 meses de edad, límite superior de edad a la que hemos aplicado la EDIK en nuestro estudio.

4.3 Situación a los 2 años (muestra restringida)

Al seleccionar a los pacientes que habían contestado todos los cuestionarios, y eliminar por lo tanto los de cumplimiento más irregular, se consiguen unos resultados más congruentes a pesar del menor tamaño de la muestra. Tanto la correlación de Spearman, que muestra una buena correlación de la EDIK a los 8 meses, y todavía mejor de la EDIK a los 12 meses, con los resultados del seguimiento a los 2 años, como las curvas ROC, con unos resultados paralelos, muestran una buena predicción de la EDIK, que mejora a medida que aumenta la edad a la que se pasa el cuestionario.

4.4 Análisis bivariante y multivariante a los 2 años

El análisis bivariante muestra una relación estadísticamente significativa entre las secuelas mayores en el seguimiento a los 2 años y una menor edad gestacional, un mayor riesgo de secuelas al alta y menores puntuaciones en la EDIK a los 4, 8 y 12 meses. Otras variables como datos socioeconómicos no alcanzan significación, como tampoco el sexo masculino, aunque sí muestra una tendencia (66,7% en secuelas mayores frente a un 51,9% en normalidad o secuelas leves) a relacionarse con un peor pronóstico. El peso de nacimiento, a diferencia de otros estudios (Hoekstra, 2004; Thompson, 2005), no alcanza, aunque por poco, significación, situando pues a la edad gestacional en una posición más privilegiada de cara a pronosticar secuelas, en coincidencia con gran parte de la literatura (Damann, 2003; O'Shea, 1997; Wolke, 2001). El posterior análisis multivariante de las 5 variables significativas concluye que la variable de mayor aportación independiente a la varianza total es el "riesgo de secuelas al alta", con un 47,8%, seguido de la EDIK a los 12 meses (12,3%) y finalmente la edad gestacional (7,4%). Esto coloca a la EDIK a los 12 meses por delante de la edad gestacional, un importante predictor reconocido en numerosos estudios (Bhutta, 2002; Damman, 2003; Wolke, 2001).

5. Situación a los 5 años

5.1 Secuelas

5.1.1 Secuelas motoras

La incidencia de PCI en esta serie es del 1,5%, inferior aunque en el rango de la incidencia europea del 3,9% presentada por Platt en el 96, y alejada del 7,2% de PCI grave del estudio Bavariano (Wolke, 1999) y del 9% de PCI del grupo EPIPAGE (Larroque, 2008). La evolución en el tiempo de la incidencia de la PCI sigue siendo motivo de cierta controversia; aunque la mayoría (Himmelman, 2005; Platt, 2007) apuntan a una disminución, en la línea de nuestros resultados, algunos autores no hallan cambios (Vohr, 2005) o

presentan un aumento de la incidencia (en relación a mayores supervivencias de RN muy inmaduros) (Vincer 2006).

La valoración de los signos blandos por parte de un neurólogo permitió detectar e incluso cuantificar torpezas motrices leves, más prevalentes en este grupo de prematuros extremos que en la población general, especialmente en el grupo con PN extremadamente bajo, con mayor vulnerabilidad para presentar alteraciones de la coordinación motriz. La mayor prevalencia de signos blandos en esta población se supone que refleja conexiones neuronales no óptimas originadas en el periodo perinatal (Hadders-Algra, 2003). En la cohorte finlandesa de RNEBP de los años 91-94 hallaron una prevalencia de signos blandos del 37% (Salokorpi, 2001), que disminuyó posteriormente para situarse en un 27% para las cohortes de los años 96-97 (Mikkola, 2005). Nuestra incidencia en el grupo con PN menor de 1.000g, del 22,6%, se halla en el rango de la más reciente serie finlandesa (apenas algo anterior a la nuestra), y como era lógico esperar la incidencia pasa a ser menos de la mitad en los prematuros de mayor peso.

- Evolución en el tiempo

De los tres pacientes diagnosticados de PCI a los 2 años, dos se mantienen en la categoría de secuela moderada (PCI con posibilidad de marcha), el otro caso presenta una mejoría tal que a los 5 años se habla únicamente de “fondo hipotónico con mayor dificultad a nivel motor fino” y se descarta pues la parálisis cerebral propiamente dicha. No es habitual el cambio de diagnóstico de PCI, que en principio a los 2 años se considera un diagnóstico estable, pero la evolución de este paciente ha sido inusualmente positiva también en los otros campos (cognitivo y visual), aparte de que otros autores han descrito evoluciones muy positivas con cambios a menor gravedad o incluso anulación a los 4 años del diagnóstico de PCI (Stjerqvist, 1995; Woodward, 2009). De hecho también está descrito el fenómeno contrario, la subestimación de la incidencia de PCI a los 2 años con aumento del diagnóstico en posteriores valoraciones a los 5 años (Doyle, 2001; Mikkola, 2005), y Hagberg en sus últimas recomendaciones apuntaba a los 4 años como edad para el diagnóstico de certeza de la PCI (Hagberg, 2001). También el grupo del NICHD Neonatal Research Network halló, en una comparativa entre los 18 y los 30 meses,

mediante la exploración neurológica y un sistema de clasificación funcional, un cambio de diagnóstico entre ambas edades en un 16% de los casos: un 6% previamente considerados normales pasaban a mostrar PCI o alguna alteración motora a los 30 meses, y de forma más frecuente, en un 10%, como en nuestro caso, se pasaba de un diagnóstico de PCI o de alteraciones en la clasificación funcional a la normalidad (Peralta-Carcelen, 2009).

5.1.2 Secuelas sensoriales

- Déficit auditivos

Los déficit auditivos son frecuentes en los prematuros extremos, alcanzando un 12% de sordera en los de EG inferior a las 28 semanas. En esta serie la prevalencia de discapacidad auditiva es nula, en contraste con la señalada en otros trabajos (entre el 1 y el 12% -Robertson, 1994; Wood, 2000-), pero en la línea con la hallada por Hernández González y col. (2005) (0,4%), Hansen (2004) (0%), Wolke (1999) (0%), así como en el reciente estudio poblacional de Larroque (2008) (EPIPAGE, 0,4%), y, como apuntan, podría estar en relación con los recientes cambios en los cuidados neonatales (en particular el estrecho control de los niveles de fármacos ototóxicos).

- Déficit visuales

Diferentes trabajos muestran la alta prevalencia de alteraciones visuales en los RNMBP, más a menor EG (O'Connor, 2002; Vohr, 2000). En nuestro estudio la incidencia de déficit visual grave, de un 2,4%, es mayor que la de alteraciones auditivas, y de hecho está presente en los 3 pacientes con secuelas graves; está en la línea de la mayoría de estudios recientes en los que oscila entre el 1 y el 6% (Larroque, 2008; Robertson, 1994; Wolke, 1999; Wood, 2000), a diferencia del 18% de alguna series (Lorenz, 2001). En este caso también influirían los cambios en el manejo de los prematuros extremos (menor agresividad ventilatoria, evitación de la hiperoxia mantenida gracias a un rigurosa monitorización de la saturación de oxígeno, exámenes seriados del fondo ocular y, cuando esté indicado, tratamiento precoz con láser de la retinopatía del prematuro).

5.1.3 Secuelas cognitivas

Se ha detectado a los 5 años un retraso cognitivo en dos pacientes, a los que se podría sumar un tercero con retraso cognitivo moderado al que no se pudo aplicar el K-ABC por su déficit visual, lo que representa un muy discreto 2,4%. Si se suman los 17 pacientes con alteraciones cognitivas leves (franja dudosa del K-ABC) el porcentaje se eleva al 16%, no muy elevado si se compara con la literatura. Como se ha descrito en la introducción, la prevalencia de trastornos cognitivos en los prematuros extremos es extremadamente variable en la literatura médica y oscila entre el 4,8% de Aziz y col. (1995) y el 37% de Vohr y col. (2000); se debe en parte a las diferentes definiciones de trastorno cognitivo utilizadas. Dicha prevalencia es todavía mayor si se mira el resultado a más largo plazo, a los 6 años, y en un grupo de prematuros muy extremos (EG inferior a 26) (Marlow, 2005), pudiendo alcanzar hasta un 41% de retraso cognitivo, que en esta serie es la secuela principal, seguida, eso sí, de PCI. A nivel cognitivo y neuropsicológico los niños de muy bajo peso (grupo con peso de nacimiento menor de 1.500 g, sean o no prematuros extremos) presentan peores puntuaciones en los test de inteligencia que una cohorte, comparable a nivel sociodemográfico, pero con un peso de nacimiento normal. Estas diferencias se incrementan a medida que disminuye el peso de nacimiento (Bhutta, 2002; Thompson, 2005; Vohr, 2000).

El estudio EPIPAGE, un reciente estudio poblacional que abarca más de un tercio de la población francesa, arrojó, mediante también el K-ABC a los 5 años, una incidencia del 12% de retraso cognitivo moderado ($P_{mc} < 70$) y del 21% de retraso cognitivo leve ($P_{mc} 70-84$), resultados que se quedan lejos del 2,4% y 14,2% respectivamente de nuestra serie. Nuestros resultados son probablemente mejores por tener nuestra muestra unos prematuros extremos no excesivamente pequeños, como ya hemos comentado con anterioridad, entre otros motivos debido a que ellos no incluyen prematuros de mayor madurez pero con PN inferior a 1.500 g (aquellos con CIR). El hecho de confrontar un estudio basado en un centro como el nuestro, frente a uno poblacional, que clásicamente, al no tener sesgo de selección, presenta mayor incidencia de secuelas (Hille, 1994), puede explicar también parte de la diferencia. El estudio Bavariano, poblacional, con prematuros de EG < 32 semanas y con el K-ABC, muestra a los 6 años un 26,1% de retraso cognitivo

moderado y un 23,5% de retraso cognitivo leve (Wolke, 1999). Estos valores son todavía mayores, y sin duda influye la falta de grupo control tanto en nuestro estudio como en el EPIPAGE, ya que al no poder definir el retraso respecto a ese grupo control y deber hacerlo respecto a las muestras normativas, antiguas y por lo tanto con valores inferiores, la incidencia de retraso se infravalora (Wolke, 1994; Woodward, 2009).

- Evolución en el tiempo

Respecto a la evolución en el tiempo de los retrasos cognitivos, de los dos pacientes clasificados como retraso psicomotor importante a los dos años, uno persiste en la evaluación de los 5 años, mientras que el otro, clasificado ya con cautela a los 2 años (el importante déficit visual dificultaba mucho a esa edad la valoración cognitiva), cambia de categoría, y el paciente sigue a los 5 años una escolaridad aparentemente normal (con el adecuado soporte visual). De todas maneras, al no poder aplicarse el K-ABC, la valoración definitiva queda indeterminada. De los dos otros pacientes considerados con retraso moderado, uno persiste en la misma categoría mientras que el otro, con un K-ABC en el rango de duda (Pmc 79) pasa a ser catalogado como retraso leve. Respecto a los 13 pacientes orientados a los 2 años como retraso psicomotor leve (o tan sólo retraso del lenguaje en 7 de ellos), únicamente 4 se han mantenido en esta categoría, ya que 7 de ellos se han normalizado (y 2 se han perdido, 1 de ellos por un K-ABC no aplicable). En contraste, 12 pacientes previamente valorados como normales han obtenido como resultado un K-ABC en la franja dudosa y otro (Pmc 68) en la franja patológica (por muy poco). Dichos vaivenes entre los grupos ponen de manifiesto la labilidad de la valoración cognitiva a los 2 años y explican gran parte de los cambios de grupos de secuelas entre los 2 y 5 años (figura 17). En esta línea, Ibáñez y col. (2004) también hallaron, en un grupo de RNMBP considerados como normales a los 2 años, un 53,7% de secuelas leves tardías (trastornos del comportamiento el 40,7%, y de aprendizaje el 46,3%, pudiendo coincidir ambas) en la nueva valoración a los 7 años. En otro estudio un porcentaje importante de RNMBP (< 1.500 g) sin secuelas a los 2 años presentan en la edad escolar dificultades funcionales en los aprendizajes y de conducta: trastornos instrumentales (grafoperceptivos, de atención, lenguaje y memoria), dificultades escolares (lectura, escritura,

matemáticas) y trastornos del comportamiento (hiperactividad, pasividad y comportamiento inestable) (McCormick, 1990).

5.1.4 Alteraciones de conducta

Los ex prematuros extremos presentan un mayor riesgo de problemas de conducta, especialmente en el sexo masculino (y de nuevo mayor a menor peso de nacimiento) (Breslau, 1988; Sommerfelt, 1993), que interfieren en su de por sí comprometido rendimiento escolar (Bhutta, 2002; Stevenson, 1999). En la categoría de alteraciones del comportamiento destaca el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (**TDA-H**) (sobre todo los problemas de atención) (Botting, 1997; Ibañez, 2004; Saigal, 2003; Stjernqvist, 1995; Taylor, 1998; Wolke, 1998).

Nuestra población no presenta una incidencia especial de trastornos de conducta, ya que sólo 6 ex prematuros (4,8%) presentaron cifras en el rango patológico en los inventarios de comportamiento de Achenbach. Todos mostraron cifras patológicas en el perfil de internalización, de acuerdo con lo comentado por Wolke (1998) (que encuentra que los RN de muy bajo peso presentan con mayor frecuencia trastornos de internalización del tipo de retraimiento, depresión, ansiedad y tics), mientras que sólo 2 de ellos destacaron igualmente en el perfil de externalización. Esta mayor incidencia de trastornos de tipo internalización coincidiría también con lo descrito por Marlow (2004), y Aarnoudse-Moens (2009), aunque llama la atención la baja incidencia de TDA-H en nuestro grupo. La temprana edad en el momento de la 2ª evaluación (5 años) podría explicar la todavía baja incidencia de un trastorno, el TDA-H, que se pone más de manifiesto a partir de la etapa escolar, así como el no haber empleado un instrumento específico para su detección.

Se ha hallado mutismo selectivo en dos pacientes (en la valoración a los 5 años no se consiguió que hiciesen el K-ABC) con inventarios de Achenbach dentro de la normalidad, y también se ha comentado la timidez en alguna encuesta telefónica de niños perdidos en el seguimiento, donde algunos padres describieron a sus hijos como “extremadamente tímidos y retraídos” (“apenas habla fuera de casa”). Esto encajaría con la mayor prevalencia de retraimiento descrita por Wolke (1998) y también por Nadeau (2001); estos últimos la atribuyen a las limitaciones funcionales (neuromotoras) de los ex prematuros

extremos, ya que la torpeza motriz dificultaría la buena integración en los patios de las escuelas.

5.1.5 Secuelas globales

Si se engloban los diferentes tipos de secuelas se identifican 5 pacientes (4%) con secuelas moderadas o graves, de los cuales 2, cerca de la mitad, pertenecen al grupo con peso de nacimiento inferior a 1.000 gramos, que presenta pues una incidencia de secuelas mayores del 5,3%, valores todos ellos bajos en relación a otros estudios. La mayoría de estudios recientes se han concentrado en la prematuridad muy extrema (EG < 26 semanas) y hay pocos estudios poblacionales con prematuros extremos (EG < 32 semanas o PN < 1.500 g) publicados con seguimiento a los 5 años o edades similares. Destacan el estudio longitudinal Bavariano publicado en 1999 (Wolke), aunque no describe las secuelas de una forma global, el POPS en los Países Bajos en 1994 (Hille) y el EPIPAGE francés en 2008. Este último presenta una incidencia del 5% de secuelas graves, un 9% de moderadas (es decir un 14% de secuelas mayores frente a nuestro 4%) y un 25% de leves, diferencias que como hemos comentado en el apartado de secuelas motoras podrían deberse en parte a ciertos déficits metodológicos: al ser el nuestro un estudio no poblacional, el sesgo de selección tiende a mostrar mejores resultados. Otra posible causa sería la mayor madurez de nuestra muestra, al englobar a prematuros con EG mayor de 31 semanas pero con PN inferior a 1.500 g, madurez que además se acentúa a los 5 años: en el seguimiento a los 2 años nuestra muestra presentaba un 28,9% de RN muy inmaduros, con EG inferior a 29 semanas, pero de los 10 pacientes perdidos entre los 2 y los 5 años, 6 de ellos pertenecían a este grupo, quedándonos pues a los 5 años con una muestra con menor inmadurez (26,4% de RN con EG inferior a 29 semanas). A esto se suma el hecho de que la muestra completa contaba con 26 RN con EG mayor a 31 semanas (pero incluidos en el estudio por su PN inferior a 1.500 g), y en cambio ninguno de estos pacientes se pierde entre los 2 y 5 años. Así pues a los 5 años contamos con una muestra más madura por partida doble, hecho reflejado en el aumento de EG: la EG media pasa de 29,71 (rango 24-36, DE 2,24) a los 2 años a 29,81 (rango 24-36, DE 2,27) a los 5 años. Dado que la morbilidad se relaciona con la menor EG, este hecho influirá a la baja en todas

las incidencias de secuelas de nuestra muestra cuando se comparen con otras series.

El estudio EPICURE (Marlow, 2005) presenta todavía más secuelas, un 22% de secuelas graves que sumado al 24% de secuelas moderadas arroja un 46% de secuelas mayores, lógico al incluir únicamente a RN extremadamente inmaduros (EG < 26 semanas).

- Evolución en el tiempo

De los 6 pacientes con secuelas mayores a los 2 años se pasa a 5 a los 5 años, aunque la composición no es idéntica: 4 sí se mantienen, 1 se pierde del seguimiento, el sexto pasa a la categoría de secuelas leves mientras otro hace el camino inverso, pasa de secuelas leves a moderadas y ocupa su lugar. Los pacientes con secuelas leves se doblan (la mayoría procedentes de la categoría de normalidad a los 2 años) y la proporción de normalidad disminuye, del 86,6% a los 2 años pasa al 76,8% a los 5 años. Dicha labilidad, con tendencia a la aparición de más secuelas con el tiempo, sobre todo a nivel cognitivo o conductual, es la descrita por la mayoría de series (Ibañez, 2004; McCormick, 1990). Marlow y col (2005), en su seguimiento de 241 ex prematuros de extremadamente bajo peso (EG inferior a 26), efectuaron una primera evaluación a los 30 meses de edad corregida y una 2ª a los 6 años, y hallaron que el 86% de los clasificados como “secuelas graves” a los 30 meses presentaron secuelas moderadas o graves a los 6 años, mientras que el 38% de los clasificados a los 30 meses como “otras secuelas” y el 24% de los “sin secuelas” mostraban secuelas moderadas o graves a los 6 años. La asignación al grupo “secuelas graves” a los 30 meses presentó pues una baja sensibilidad (50%) para la categoría “secuelas moderadas o graves” a los 6 años, aunque sí una buena especificidad (93%). También la serie finlandesa de RNEBP encontró inestabilidad en la clasificación a los 18 meses frente a la valoración a los 5 años, con un 18% de los clasificados con secuelas mayores a los 18 meses que pasó a la categoría de no secuelas o secuelas leves a los 5 años, y en el sentido contrario, de los clasificados inicialmente como normales, 1 (0,6%) cambió en la valoración posterior a la categoría de secuelas mayores y 11 (7%) a la de secuelas menores (Mikkola, 2005). Ello confirma la necesidad de contemplar el desarrollo como un proceso dinámico, evolutivo, con cambios

tanto cualitativos como cuantitativos a través del tiempo. Con el proceso madurativo se pueden poner de manifiesto déficits ocasionados por un peor funcionamiento cortical y motor, que pasaban inadvertidos en etapas previas, menos exigentes.

5.2 Predicción

5.2.1 Valoración global

- Eficiencia pronóstica

El estudio del valor predictivo a los 5 años se muestra en la tabla 26. Como a los 2 años, la especificidad y el valor predictivo negativo son muy buenos, aunque no puede decirse lo mismo de la sensibilidad y el valor predictivo positivo, que se quedan lejos de los valores deseables para una herramienta de *screening*. La exactitud presenta valores muy correctos, siendo, como es lógico esperar, el mejor el de los 12 meses.

- LR

Los resultados de la LR+ van mejorando con la edad hasta alcanzar su máximo a los 12 meses con un 6, resultado que situaría a la EDIK en la categoría de LR+ buena (mayor de 5). El resultado de la LR – a los 5 años únicamente es aceptable a los 8 meses (0,47). Pleacher y col. (2004), en su estudio a partir del *Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial* (Ment LR 94, Allan WC, Vohr 2003), siguieron a 366 de 440 (83%) RNMBP (PN entre 600 y 1.250 g) supervivientes, y hallaron, mediante la LR+, una muy alta predictividad del diagnóstico de PCI a los 3 años respecto al CI inferior a 70 a los 8 años: LR de 30 para tri o quadriplejia y de 5,7 para di o hemiplejia. El CI a los 3 años (medido mediante el test de Stanford-Binet) muestra una LR de 4,8 (inferior por tanto a 5). De los factores neonatales evaluados únicamente la dilatación ventricular (LR 7) tiene una predictividad similar, y factores reconocidos como el PN inferior a 1.000 g y la displasia broncopulmonar muestran LR bajas, cercanas a 1. Nuestros resultados, que analizan una EDIK con coeficiente inferior a 70 en los diferentes momentos evaluados (4, 8 y 12 meses de edad corregida) frente a secuelas mayores a los 5 años, muestran una LR progresivamente mejor, que acaba siendo de 6 a los 12 meses, resultado que muestra su buena capacidad de predicción.

- **Curvas ROC**

Las curvas ROC (tabla 27) muestran una mala discriminación de las áreas bajo la curva, ya que sólo a los 8 meses es superior a 0,700 y “casi” significativa. En la misma línea, Eriksson y col. (2002) analizan varios índices de gravedad (CRIB, NTISS, SNAP y SNAP-PE) y su capacidad predictiva de secuelas a los 4 años y concluyen que las escalas de gravedad estudiadas son buenas predictoras de mortalidad, pero resultan francamente menos útiles como predictoras de secuelas: el SNAP-PE es el que presenta la mejor ABC, con una puntuación aún y así muy discreta de 0,63. En cambio Lodha y col. (2009), en el estudio con un seguimiento más largo publicado hasta la fecha, analizan el CRIB-II frente a las secuelas mayores a los 3 años, y obtienen un ABC de 0,84, es decir con una capacidad predictiva moderada.

No se ha hallado en la bibliografía consultada otros estudios de predicción en la etapa preescolar con curvas ROC.

- **Correlación**

Cuando se estudia la concordancia entre las EDIK a las diferentes edades y las valoraciones del seguimiento a los 5 años, tampoco son buenos los resultados, a diferencia del seguimiento a los 2 años. La correlación de Spearman (tabla 25) no muestra correlación entre las EDIK y los resultados a los 5 años (a diferencia de la variable “riesgo de secuelas al alta”, que se comentará más adelante) y el índice Kappa (tabla 28) únicamente muestra una concordancia significativa, y muy discreta, a los 8 meses.

5.2.2 Valoración cognitiva y conductual

- **Valoración cognitiva**

A los 5 años, dada la complejidad de la valoración realizada, también se analizaron las secuelas en varios apartados. El análisis cognitivo a partir del test de Kaufmann (tabla 29) mostró una LR+ nula, excepto a los 8 meses (que resultó aceptable), en gran parte por la pequeñísima muestra de pacientes con retraso marcado, ya que de los 5 pacientes con secuelas mayores, a 3 no se les pudo aplicar el K-ABC debido al importante déficit visual, y de los otros 2 únicamente uno tenía el cuestionario EDIK contestado a los 12 meses. De todas maneras tampoco es de extrañar una correlación baja entre la EDIK y el

K-ABC, ya que la EDIK analiza el desarrollo del comportamiento a través de un amplio abanico de áreas, que engloban tanto el terreno cognitivo como el del funcionamiento adaptativo, mientras que el K-ABC se centra en lo cognitivo, con mayor profundización en diferentes funciones cognitivas. Al añadir, en la categoría “déficit cognitivo o sensorial importantes” (tabla 30), los pacientes con ceguera a los que presentan un resultado de retraso en el K-ABC, se aumenta la muestra de pacientes con secuelas, y se obtienen LR+ más aceptables, que mejoran como es de esperar con la edad, siendo máxima (5,87) a los 12 meses. La LR- únicamente resulta adecuada a los 8 meses.

- **Valoración conductual**

Las LR para los inventarios de comportamiento de Achenbach (tabla 31) son muy bajas, resultado bastante esperable ya que la EDIK valora de forma global el desarrollo durante los primeros 15 meses de vida, es decir teniendo en cuenta tanto aspectos motores, cognitivos y de lenguaje como los conductuales, mientras que el Achenbach es una escala de problemas de conducta que únicamente tiene en cuenta el comportamiento.

5.2.3 Subclases de EDIK

Las correlaciones mediante la rho de Spearman entre subclases de EDIK tampoco arrojan resultados más predictivos, excepto para los signos blandos.

- ❖ En efecto, la **EDIK cognitiva** frente al **K-ABC** no alcanza correlación significativa en ningún momento (aunque la roza a los 8 meses). Podría posiblemente mejorar si se sumasen las sub-escalas cognitiva, lenguaje y motor (ya que varios de sus ítems también se reflejan en el K-ABC), pero dado que este es un estudio clínico tampoco nos ha parecido de especial interés hacer compuestos de 2 o 3 sub-escalas. Además el motivo principal de su baja predictividad es de todas maneras la mínima variabilidad de la muestra que, en lo que a K-ABC se refiere, como hemos comentado, únicamente consta de 2 pacientes en la categoría de secuelas mayores, y a los 12 meses sólo uno de ellos tiene un cuestionario completado.

- ❖ La EDIK social frente al **Achenbach** presenta resultados muy buenos a los 4 y 8 meses pero pierde la significación a los 12 meses. Posiblemente la sub-escala social tampoco describe la totalidad del inventario de comportamiento de Achenbach, tal vez sus ítems se correlacionan con la extroversión o sociabilidad del lactante, pero es poco probable que tenga nada que ver con la futura ansiedad, problemas de sueño o hiperactividad del niño. De todas maneras, de nuevo la escasa variabilidad de la muestra (únicamente 6 pacientes, un 4,8%, son considerados patológicos) perjudica el estudio. Además, analizados estos 6 pacientes, ninguno de ellos presentaba una sub-escala social fuera de la más estricta normalidad; de los 6 únicamente uno había completado los 3 cuestionarios (4, 8 y 12 meses), y la mitad, 3, había contestado un único cuestionario. Se trata pues de un subgrupo un tanto errático por lo que se deben tomar con cautela los resultados que ofrece.
- ❖ Únicamente los **signos blandos** se correlacionan de forma congruente con la sub-escala motora de la EDIK. En este caso la adecuación de los ítems a la prueba final resulta evidente, ya que las adquisiciones motoras que refleja perfectamente la sub-escala motora están directamente relacionadas con futuras dificultades en este terreno, que se predicen mejor a mayor edad del lactante.

5.3 Muestra restringida

Al considerar únicamente los pacientes que han contestado los 3 cuestionarios, la predicción, sin llegar a ser buena, se vuelve más congruente. En efecto, tanto la correlación de Spearman como las curvas ROC muestran cifras no significativas, que sin embargo mejoran con la edad, y quizás con una mayor muestra y una mayor variabilidad (la actual se compone de 73 normales y 3 alterados) se habría obtenido más significación. Lo mismo ocurre con las correlaciones de las subclases de la EDIK. Al igual que la muestra completa, los resultados muestran una buena correlación sólo entre la EDIK motora y los signos blandos, pero aquí el Achenbach ofrece una evolución en el tiempo más

lógica: mejoría a medida que aumenta la edad en la que se pasa el cuestionario. Los resultados del K-ABC son difíciles de explicar, pero dada la ínfima variabilidad ya comentada los análisis pierden valor.

5.4 Análisis bivariante y multivariante a los 5 años

El análisis bivariante muestra una relación estadísticamente significativa entre las secuelas mayores en el seguimiento a los 5 años y un menor peso de nacimiento (aquí sí), una menor edad gestacional y un mayor riesgo de secuelas al alta. No se ha hallado influencia de las puntuaciones en la EDIK a los 4, 8 y 12 meses ni de datos socioeconómicos o del sexo masculino. La EDIK con mejor significación es la de los 8 meses, con p inferior a 0,1, muy probablemente por el lastre a los 12 meses de la pérdida de dos valiosos verdaderos positivos, ya comentada en los análisis de los 2 años. El posterior análisis multivariante de las 3 variables significativas y de la EDIK a los 8 meses vuelve a concluir que la variable de mayor aportación independiente a la varianza total es el “riesgo de secuelas al alta”, con un 54,3%, seguido de la EDIK a los 8 meses (8,1%) y finalmente la edad gestacional (3,8%). Esto coloca de nuevo a la EDIK por delante de la edad gestacional, que como en otros estudios (EPIPAGE y estudio Bavariano) se muestra superior al PN, aunque sin duda el mejor predictor, de forma destacada, resulta el “riesgo de secuelas al alta”.

5.5 ¿Por qué peor a los 5 que a los 2?

Resulta lógico obtener peores resultados a los 5 que a los 2 años, ya que cuanto más a largo plazo es el seguimiento, más tiempo para intervenir tienen los factores externos (enfermedades intercurrentes, diferencias en calidades de estimulaciones precoces, padres con más capacidad para ayudar a sus hijos en sus dificultades, etc.) en el pronóstico de los pacientes.

La falta de variabilidad, más acusada a los 5 años, tampoco favorece su capacidad predictiva. En efecto, de los 6 pacientes con secuelas moderadas o graves a los 2 años, número ya bajo, se pasa a 5 pacientes en la misma categoría de secuelas a los 5 años.

5.6 ¿Por qué peor a los 12 meses que a los 8?

Una explicación parcial sería el menor tamaño de la muestra a los 12 meses (100 frente a 109 a los 8 meses), añadida a la menor variabilidad: entre los 8 y los 12 meses numerosos niños pasan de la zona de Edik de retraso o de riesgo de retraso a la de normalidad. Esto, sin duda muy positivo para los pacientes y sus familias, nos deja con una muy pequeña muestra de niños con retraso, e impacta por lo tanto negativamente en la capacidad predictiva.

Aparte de una menor variabilidad también podríamos hablar de una muestra a los 12 meses menos “afortunada”, ya que si se analizan los cambios de composición, a los 12 meses se pierden respecto a los 8 meses 2 valiosos verdaderos positivos, y en cambio se incorpora un falso positivo. Todo ello implica que el subgrupo con EDIK en la zona de retraso a los 12 meses consta de menos niños y además entre estos hay una menor proporción de verdaderos positivos: sólo 3 casos, con un único verdadero positivo junto a dos falsos negativos...

A los 2 años, el rendimiento de los cuestionarios a los 12 meses, aunque menos favorable en algún análisis que el de los 8 meses, no presenta un empeoramiento tan marcado. Pensamos que se explica por un menor impacto de la pérdida de dos pacientes sobre 6 que sobre 5, y por la diferente composición: del grupo de 6 con secuelas mayores a los 2 años, a los 12 meses se pierden 2 verdaderos positivos (“casos favorables”) de 4, por lo que en los 4 restantes quedan 2 favorables (un 50%) y 2 desfavorables, mientras que a los 5 años a los 12 meses queda, como hemos comentado, únicamente un caso favorable de 3, es decir un 33%, una menor proporción de verdaderos positivos.

6. Variable “riesgo de secuelas al alta”

Los análisis en cambio resultan extremadamente favorables a la variable combinada “riesgo de secuelas al alta”, formada a partir de varios diagnósticos clínicos, ecográficos y sensoriales (ver tabla 9). Tanto a los 2 como a los 5 años, tanto con toda la muestra como con la muestra restringida, y tanto la correlación de Spearman como los análisis bivariantes y multivariantes, ofrecen resultados altamente significativos, que muestran que las secuelas neurológicas a los 2 y a los 5 años son mejor pronosticadas por esta variable combinada que por las puntuaciones de EDIK o la edad gestacional.

Como ya se ha comentado en la introducción, las alteraciones del desarrollo a largo plazo se han relacionado con eventos prenatales como la corioamnionitis o con acontecimientos durante las primeras horas de vida o posteriores en el periodo neonatal, como la enterocolitis necrotizante o la sepsis, la displasia broncopulmonar, una alimentación insuficiente, leucomalacia periventricular o ventilación prolongada. El estatus socioeconómico tiene una reconocida influencia sobre la inteligencia, el rendimiento académico y los problemas de conducta (O’Shea, 2001), y también son predictores individuales a largo plazo la edad gestacional, el peso de nacimiento, la puntuación de Apgar y las anomalías ecográficas. Sin embargo, ninguno de estos predictores individuales presenta una buena sensibilidad ni especificidad en comparación con sistemas de variables combinadas (Lodha, 2009); de entre estos sistemas de puntuación de gravedad destaca el CRIB-II, con una ampliamente demostrada efectividad de cara a la predicción de mortalidad, aunque con una menor experiencia en la predicción de secuelas. En efecto, Eriksson y col. (2002) analizan varios índices de gravedad (CRIB, NTISS, SNAP y SNAP-PE) y su capacidad predictiva de secuelas a los 4 años, y concluyen que las escalas de gravedad estudiadas son buenas predictoras de mortalidad, pero son francamente menos útiles como predictoras de secuelas: la mejor área bajo la curva (ABC) la tiene el SNAP-PE, con una puntuación muy discreta de 0,63. Otros estudios muestran valores apenas aceptables de áreas bajo curvas ROC del CRIB frente a secuelas mayores al año de vida (0,73) (Bührer, 2009) y a los 18 meses (0,77) (Lago, 1999). El estudio con mayor seguimiento publicado hasta

la fecha analiza un CRIB-II superior o igual a 13 frente a las secuelas mayores a los 3 años y obtiene un ABC de 0,84 (capacidad predictiva moderada), una sensibilidad del 83% y una especificidad del 84% (Lodha, 2009). El IGMUN-II muestra para la predicción de secuelas graves al año de vida una capacidad reducida (ABC 0,63), con una sensibilidad del 46% y una especificidad del 93% para el punto de corte \geq a 7, y sólo mejora si se analiza frente a un mal pronóstico (muerte o secuelas graves), alcanzando un ABC de 0,87 para el punto de corte 7, con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 93%. El IGMUN-5, una versión posterior que se presenta en la misma tesis doctoral, muestra unos resultados de la predicción de secuelas graves también insuficientes: sensibilidad del 19,2%, especificidad del 94,6%, LR+ de 3,5, y curva ROC con una ABC de 0,643 ($p=0,015$). Dichos resultados también mejoran sensiblemente cuando se predice muerte o secuelas graves, pero este tipo de predicción no resulta útil cuando se busca acertar con el pronóstico de los supervivientes como es el caso que nos ocupa.

En cambio, en nuestro caso la variable combinada “riesgo de secuelas al alta” presenta a los 2 años una sensibilidad del 67%, especificidad del 96%, y LR+ de 17,2 (muy buena), y a los 5 años mejora pasando a una sensibilidad del 80%, especificidad del 96%, y LR+ de 19,2 (todavía mejor), valores algo mejores que los de Lodha cuando concluye que el CRIB-II predice bien las secuelas mayores a los 3 años. Las áreas bajo las curvas ROC son de 0,94 a los 2 años y de 0,96 a los 5 años, excelentes aunque debe tenerse en cuenta que la variable es cuantitativa discreta.

Tal vez el mérito de esta variable combinada de riesgo es tener en cuenta varios diagnósticos de reconocida influencia en el pronóstico de secuelas neurológicas, en vez de centrarse en algunos valores de la fisiología, además limitados a las primeras horas de vida, como es el caso del SNAP, CRIB y derivados. El IGMUN-II no se ciñe a las primeras horas de vida sino al momento de mayor gravedad de la estancia en la UCIN, pero al prescindir de la ecografía cerebral o de las pruebas sensoriales (fondo de ojo, PEATC) pierde predictividad de cara a las secuelas. En cambio, nuestra variable de riesgo tiene en cuenta tanto el Apgar a los 5 minutos, y la incidencia de displasia broncopulmonar y de sepsis (sobre todo con afectación sistémica con requerimiento de soporte ventilatorio o inotrópico), como señales indirectas del

bienestar neurológico a través de la exploración física, ecográfica o sensorial. En el *Trial of Indomethacin Prophylaxis* se determinó la relación de 3 diagnósticos neonatales frecuentes (displasia broncopulmonar, lesión cerebral y retinopatía severa) con un mal pronóstico (muerte o secuelas neurosensoriales) a los 18 meses de vida: tener una de las 3 patologías doblaba aproximadamente la probabilidad de un mal pronóstico a los 18 meses, mientras que tener dos de las patologías casi triplicaba ese riesgo (Schmidt, 2003). El mismo grupo añadió posteriormente un cuarto diagnóstico, la infección neonatal (sepsis con cultivo positivo, meningitis o ECN grados II o III), con un aumento del riesgo de mal pronóstico, aunque dicho aumento era menos considerable (con la excepción de meningitis) que con cualquier de los otros tres eventos (Bassler, 2009). Nuestra variable combinada “riesgo de secuelas al alta” tiene en cuenta esos 4 diagnósticos, con matices en el caso de infección (según su repercusión ventilatoria y hemodinámica) y algún elemento más (Apgar a los 5 minutos, exploración neurológica y PEATC), y pensamos que con su acertada combinación de diagnósticos de reconocido impacto en el pronóstico permite una buena predicción de futuras secuelas.

7. Comparación con los perdidos

Los “perdidos” tienen madres con menos estudios y de inferior clase social (Hack, 2002; Wolke, 1995), y presentan peores puntuaciones a nivel cognitivo (5 o 20 meses) (Wolke, 1994), así como una mayor incidencia de déficit motores y/o cognitivos a los 4 años (Low, 1992). De ahí la importancia de recuperar estos perdidos, y de demostrar que no hay diferencias significativas entre ambas muestras en los datos perinatólogicos ni en las evaluaciones previas. López-Maestro y col. (2002) hallaron una significativa mayor presencia de una situación social crítica, así como una incidencia de parálisis cerebral mucho mayor, un 23% frente al 7% de los seguidos (riesgo relativo 3,1 [1,5-5,5]), y concluyeron que no considerar esta fuente de sesgo puede llevar a subestimar la frecuencia de discapacidad. Cuando Marlow y col. (2005) compararon los pacientes perdidos entre la primera y segunda fase del

seguimiento (17%), únicamente encontraron diferencias significativas en la edad materna, menor en el grupo de perdidos; comentan que dado que estos perdidos son más probables en familias con madres jóvenes y pueden asociarse a desventajas socioeconómicas, se esperaría una repercusión negativa en el pronóstico cognitivo, y que, en todo caso, el no contarlos llevaría a infravalorar las secuelas cognitivas. Vohr y col. (2005) demostraron que no habían diferencias significativas en PN, EG, HIV grados III o IV o LMPV entre los perdidos y los seguidos, aunque sí que los primeros tenían mayor incidencia de madres solteras. En contraposición con el resto y con sus propias afirmaciones previas, en un estudio posterior Wolke y col. (1999) únicamente hallaron dos diferencias significativas en el grupo no seguido respecto a los demás: menos complicaciones en el nacimiento y menor agresividad en el tratamiento neonatal, lo cual en todo caso implicaría un grupo con mejor pronóstico. Además, no presentaban diferencias significativas en el desarrollo psicomotor en fases previas, cuando sí habían sido evaluados.

Nuestra incidencia de perdidos (entre exitus y padres que no contestaron ningún cuestionario), del 22,9%, es un dato comparable al de otros estudios: 20% de López Maestro (2002) o 21% de Vohr (2005). Se ha demostrado que no habían diferencias significativas en las variables perinatales, con la excepción de los estudios y las profesiones maternas, ambos de inferior nivel en el grupo perdido, en la línea de Hack (2002), Wolke (1995) y López-Maestro (2002), ni en la estimación del riesgo de secuelas al alta. Tampoco se hallan diferencias significativas en la valoración a los 2 y 5 años, aunque sí una tendencia a una mayor presencia de secuelas graves tanto a los 2 años (1,5% en la muestra frente a 7,5% en los perdidos) como a los 5 años (2,4% en la muestra frente a 10,7% en los perdidos), en la línea de lo expuesto por Low (1992) y López Maestro (2002). De haber dispuesto de un mayor tamaño muestral tal vez sí que las valoraciones a los 2 y 5 años habrían alcanzado diferencias significativas.

8. Poca predictividad general a la hora de valorar la evolución de los prematuros extremos

Ningún factor perinatal, ni técnica de imagen, ni valoración por diferentes especialistas en el momento del alta predice de forma realmente eficaz el buen estado, o en su defecto las secuelas, de los ex prematuros a largo plazo. Y lo mismo ocurre con valoraciones tempranas; ya Illingworth en el año 1961 advertía de la baja correlación de los resultados de test del desarrollo durante el primer año de vida con futuros CI en la etapa escolar, aunque un temprano y marcado retraso psicomotor sí es un buen predictor de retraso mental posterior. En efecto, aparecen secuelas, sobre todo cognitivas leves y de conducta, en los RN “normales” a largo plazo (Collin, 1991). La enorme plasticidad cerebral junto a la influencia de múltiples variables que escapan a nuestro control convierten en arriesgada cualquier predicción.

8.1 Predicción en el momento del alta

Como se ha expuesto en la introducción, no hay acuerdo sobre los mejores predictores, y muchos autores insisten en la baja predictividad, con vistas al pronóstico a largo término de los RN de bajo peso, de la mayoría de factores identificables pre y perinatales, incluidos el peso de nacimiento y la edad gestacional (Collin, 1991; Sommerfelt, 1998).

De los factores perinatales analizados en este estudio, ni el sexo masculino, ni la gestación múltiple, ni los factores socioeconómicos (estudios o profesión de los padres y edad materna) han resultado predictivos, exceptuando la EG y el PN. De estos dos últimos, en la línea de lo expuesto por Wolke (2001), Damman (2003) y O’Shea (1997), la EG resulta un predictor más potente (sin destacar tampoco), con una p en el estudio bivalente a los 5 años de 0,002 y una aportación independiente a la varianza total en el estudio multivariante del 3,8%.

La variable “riesgo de secuelas al alta” en cambio (que engloba el Apgar a los 5 minutos, los diagnósticos de sepsis, enterocolitis y displasia broncopulmonar y los resultados de la exploración neurológica, de técnicas de imagen y de diagnóstico sensorial), a los 2 y a los 5 años consigue una $p < 0,001$ y una

aportación independiente a la varianza total del 47,8% y el 54,3% respectivamente. Al tratarse de una variable combinada que tiene en cuenta toda una serie de diagnósticos clínicos, ecográficos y sensoriales, permite pronosticar mejor las secuelas neurológicas que la EG y el resto de factores perinatales.

8.2 Predicción durante el primer año de vida

En la primera infancia lo más importante es averiguar cómo responde el niño a los diferentes estímulos y cuál es el nivel que alcanza en las distintas áreas del desarrollo: motricidad global y fina, coordinación visomotriz, conducta social-adaptativa y lenguaje, tanto receptivo como expresivo. Las escalas de desarrollo y sus puntuaciones, los cocientes de desarrollo (CD), permiten hacer una detección precoz del ritmo de evolución del niño en las diferentes áreas descritas, pero en ningún caso una predicción de cuál será su futuro CI. Un CD muy bajo es un signo de alarma, por cuanto que indica un retraso o alteración del desarrollo. Por el contrario, un CD normal no es necesariamente un buen predictor del futuro CI del niño (Larroque, 2004; Madge y Tizard, 1989; Vernon, 1979).

La EDIK durante el primer año de vida (a los 4, 8 y 12 meses de edad corregida) resulta un buen predictor a los 2 años, con una sensibilidad que alcanza el 67% (para la EDIK a los 8 meses), una especificidad del 96%, un VPP del 33% y un VPN del 98%, valores comparables a los de Iriundo y col. (1999) cuando analizan la eficiencia pronóstica de la ecografía patológica, e incluso superiores a la baja sensibilidad y VPP que hallaron, también con la ecografía, Mirmiran y col. (2004). Pero pierde eficacia a los 5 años. Si analizamos su LR y la comparamos con las que Pleacher y col. (2004) mencionan en su estudio a partir del *Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial*, nos encontramos con valores similares al del CI a los 3 años (frente al CI inferior a 70 a los 8 años) y superiores a la mayoría de factores neonatales evaluados (únicamente la dilatación ventricular (LR 7) tiene una mejor predictividad), ya que factores reconocidos como el PN inferior a 1.000g y la displasia broncopulmonar muestran LR bajas, cercanas a 1. Aún y así, la visión global de la EDIK no permite afirmar que la capacidad predictiva sea alta, sobre todo respecto a los 5 años.

Hoekstra y col. (2004) compararon en una cohorte de 126 prematuros muy extremos (EG inferior a 27 semanas) la evaluación realizada entre los 6 y 12 meses de edad corregida con otra en edad escolar (más de 6 años), y aunque la correlación con las secuelas motoras (PCI) resultó buena, en la esfera cognitiva la predicción fue mala: 26 niños (un 25%) pasaron de la categoría “no secuelas” a “secuelas” (cualquier tipo), y de estos 25 (96%) lo hicieron por motivos cognitivos. Niños que parecen completamente normales inicialmente siguen manteniendo un riesgo elevado de desarrollar posteriormente importantes problemas escolares o de relación. Advierten pues del riesgo de extrapolar resultados tempranos del seguimiento (durante el primer año de vida) al pronóstico a largo plazo (edad escolar), sobre todo en el ámbito cognitivo. Steward y col. (1989) mostraron también que algunos niños considerados como normales al año de vida presentaban déficit cognitivos a los 4 años.

Lawson y Ruff (2004) estudiaron la capacidad predictiva de la atención focalizada temprana a los 7 meses en un grupo de 55 RNMBP, y hallaron una buena predicción tanto de problemas de hiperactividad y déficit de atención a los 4/5 años como de habilidades cognitivas a los 2, 3 y 4/5 años. En cambio, un test que valora el desarrollo global como la escala mental del Bayley (MDI) a los 7 meses no pudo predecir ninguna de estas mediciones cognitivas.

Stjernqvist y Svenningsen (1995), que siguieron a 20 prematuros con PN menor de 901 gramos, no hallaron diferencias significativas entre la evaluación al año y a los 4 años y concluyeron que la clasificación neurológica al año de vida ofrece una razonable predictividad de la evolución a los 4 años. Pero se trata de un estudio con una muestra muy pequeña y, por lo tanto, sus conclusiones deben interpretarse con cautela.

En resumen ni la predicción en el momento del alta de la UCIN (exceptuando la variable “riesgo de secuelas al alta”), ni los diferentes tipos de valoraciones durante el primer año de vida, tienen globalmente una buena capacidad predictiva de cara a la aparición de secuelas (en especial las de tipo cognitivo) en la etapa preescolar y escolar.

9. Limitaciones del estudio

- Cohorte incompleta

La captación de la cohorte completa, en vez de una muestra de conveniencia, hubiese aportado, aparte de una muestra mayor con posiblemente resultados de mayor significación estadística, la ventaja de disponer de toda la muestra posible. Sin embargo dicha posibilidad rebasaba la disponibilidad real, y de todas maneras tampoco se hubiese tratado de un estudio poblacional.

- Pérdida de cuestionarios

A pesar del seguimiento telefónico se han perdido bastantes cuestionarios, más a mayor edad (lógico por la inevitable pérdida de interés de los padres con el paso del tiempo); pensamos que con un mayor número de cuestionarios recabados hubiésemos dispuesto de una muestra con mayor variabilidad y tal vez resultados más significativos estadísticamente. Resulta especialmente perjudicial la pérdida de cuestionarios (y de variabilidad) entre los 8 y los 12 meses.

- Falta de muestra control

En el diseño original del estudio se contempló el captar una muestra control, y se recogieron varios cuestionarios, pero el cumplimiento de los padres de RN a término resultó, posiblemente por su falta de motivación, muy insuficiente, y el grupo control final no presentaba el tamaño necesario para los análisis. De todas formas las conclusiones que se derivan de este estudio se pueden dar por válidas sin la presencia de un grupo control.

10. Puntos fuertes del estudio

- Valoración a través del tiempo

La valoración de los mismos pacientes a través del tiempo en varios momentos (4, 8 y 12 meses de edad corregida mediante la EDIK), poco frecuente en la

literatura, aporta una valiosa información de cara al seguimiento del desarrollo de los prematuros extremos.

También el disponer de dos fases de seguimiento, a los 2 y a los 5 años, permite analizar los cambios en los tipos y gravedad de las secuelas.

- Largo seguimiento

El seguimiento hasta los 5 años, en la etapa pre escolar, permite analizar con fiabilidad la mayoría de las secuelas, y detectar discapacidades sutiles que no dan la cara los primeros dos años de vida. Sería deseable prolongar el seguimiento de la muestra hasta la etapa escolar, incluida la adolescencia, con vistas a completar el abanico de posibles secuelas.

- Alto índice de seguimiento

Las tasas de seguimiento deseables son de mínimo el 90% en la primera infancia, el 80% en la etapa escolar temprana y el 70% en la edad escolar media y adolescencia (Vohr, 2004). En este estudio se han perdido extremadamente pocos pacientes: a los 2 años ninguno gracias a la recuperación telefónica completa del 17% que no realizó el seguimiento en el hospital, y a los 5 años únicamente 10 (7,5%) pacientes no fueron evaluados por el equipo neuropsicológico, lo que sitúa el seguimiento en el 92,5%, muy por encima de la gran mayoría de estudios publicados: a los 2 años el seguimiento del EPIPAGE francés es de un 84,4% de la muestra (con la valoración completa baja hasta un 69,9%) (Fily, 2006) y el del estudio español de Hernández y col. (2005) de un 87%. En la etapa preescolar el estudio bavariano sigue un 75,6% de la muestra a los 6 años (Wolke, 1999), el EPIPAGE francés un 77% a los 5 años (Fily, 2006) y el EPICure un 78% a los 6 años en el Reino Unido e Irlanda (Marlow 2005). Tan sólo el estudio neozelandés de Woodward (2009) consigue valores superiores, con un seguimiento del 98% a los 4 años.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La Escala de Desarrollo Infantil de Kent cumplimentada por los padres permite valorar con una elevada fiabilidad el desarrollo de prematuros extremos durante su primer año de vida.
2. La EDIK presenta una alta validez interna con buena concordancia entre observadores.
3. La capacidad predictiva de la EDIK respecto a las secuelas mayores a los 2 años de edad corregida es buena, y mejora a medida que aumenta la edad de aplicación de la escala.
4. La capacidad predictiva de la EDIK no es buena para la predicción de secuelas a los 5 años.
5. Las variables estudiadas con una mayor influencia sobre el estado neurológico a los 2 años, por orden decreciente en importancia, son: “riesgo de secuelas al alta”, EDIK a los 12 meses y edad gestacional.
6. Las variables estudiadas con una mayor influencia sobre el estado neurológico a los 5 años, por orden decreciente en importancia, son: “riesgo de secuelas al alta”, EDIK a los 8 meses y edad gestacional.
7. La variable combinada “riesgo de secuelas al alta” sí permite pronosticar mejor que la EG y la valoración de la EDIK las secuelas neurológicas tanto a los 2 como a los 5 años.

Por lo tanto:

- La EDIK es un instrumento de fácil aplicación, costes reducidos y alta fiabilidad con relación a los test de *screening* utilizados (Haizea-Llevant), que permite implicar a los padres en el desarrollo de su hijo, y por lo tanto puede ser una excelente herramienta para evaluar la correcta evolución del desarrollo psicomotor durante el primer año de vida, tanto en el seguimiento hospitalario de los pacientes de riesgo como en la valoración habitual en las consultas de atención primaria.
- La aplicación sistemática de la variable “riesgo de secuelas” en el momento del alta del prematuro extremo permitiría, aparte de proporcionar información más detallada a los padres sobre el posible futuro de su hijo, orientar la intensidad del seguimiento en función del riesgo del paciente, favoreciendo así la optimización de los recursos hospitalarios.

Bibliografía

Bibliografía

Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB and Oosterlaan J. Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 2009;124:717-728.

Achenbach & Edelbrock (1983). *Child Behavior Checklist (CBL)*. Inventarios de comportamiento de Achenbach para padres y maestros.

Alvárez Serra J, Balaguer A, Iriondo M, Martín Ancel A, Gómez Roig M.D., Iglesias I, Krauel X. Algoritmo para la asignación etiológica de la prematuridad. *An Pediatr* 2009;71(4):284-290. Epub 2009 Aug 26.

Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrot V et al. EPIPAGE Study Group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006 Mar; 117(3):828-835.

Anderson P, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA*. 2003;289(24):3264-3272.

Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A, Verhulst SJ. Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis. *J Pediatr*. 1989;115:515-520.

Aylward GP. Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:234-240.

Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr*, 2005;26(6):427-440

Arce A, Iriondo M, Krauel J, Jiménez R, Campistol J, Poo P et al. Seguimiento neurológico de recién nacidos menores de 1500 gramos a los dos años de edad. *An Pediatr*. 2003;59:454-461.

Aziz K, Vickar DB, Sauve RS, Etches PC, Pain KS, Robertson CMT. Province-based study of neurologic disability of children weighing 500 through 1249 grams at birth in relation to neonatal cerebral ultrasound findings. *Pediatrics*. 1995;95:837-844.

Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, Sauve RS and for the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. *Pediatr*. 2009;123:313-318.

Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development-Second edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1993.

Bayley N. Bayley Scales of Infant Development-Third edition. San Antonio, TX: Harcourt Assesment, Inc. 2006.

Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(6):728-737.

Blanco F, Suresh G, Howard D, Soll RF, Ensuring Accurate Knowledge of Prematurity Outcomes for Prenatal Counselling. *Pediatr.* 2005;115;478-487.

Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;38:931-941.

Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:241-248.

Brazy JE, Eckerman CO, Oehler JM, Goldstein RF, O'Rand AM. Nursery Neurobiological Risk Score: Important factors in predicting outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1991;118:783-792.

Breslau N, Klein N, Allen L. Very low birthweight: Behavioral Sequelae at nine years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1988; 27:605-612.

Breslau N. Psychiatric sequelae of low birth weight. *Epidemiol Rev* 1995;17:96-106.

Brunet O, Lezine L. Le developement psychologique de la première enfance. Paris: Presses Universitaires de France;1965.

Bührer C, Metze B, Obladen M. CRIB, CRIB-II, birth wieght or gestational age to assess mortality risk in very low birth weight infants? *Acta Paediatrica* 2009.97:899-903.

Chien LY, Whyte R, Thiessen P, et al. SNAP-II predicts severe intraventricular hemorrhage and chronic lung disease in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2002;22:26-30.

Cioni G, Bartalena L, Biagioni E, Boldrini A, Canapicchi R. Neuroimaging and functional outcome of neonatal leukomalacia. *Behav Brain Res.*1992;49:7-19.

Collin MF, Halsey CL, Anderson CL. Emerging developmental sequelae in the "normal" extremely low birth weight infant. *Pediatrics.* 1991;88:115-120.

Cooke RWI, Abernetht LJ. Cranial magnetic resonance imaging and school performance in very low birth weight infants in adolescence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:116-121.

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.

Dammann O, Drescher J, Veelken N. Maternal fever at birth and non-verbal intelligence at age 9 years in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:148-151.

De Felice C, Del Vecchio A, Latini G. Evaluating illness severity for very low birth weight infants: CRIB or CRIB-II? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:257-260.

De Vries L, Van Haastert I, Rademaker K, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high – risk preterm infants. *J Pediatr* 2004;144:815-820.

Deering SH, Stagg AR, Spong CY, Abubakar K, Pezzullo JC, Ghidini A. Antenatal magnesium treatment and neonatal illness severity as measured by the Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:151-155.

Denckla MB. Revised Neurological Examination for Subtle Signs (1985). *Psychopharmacology Bulletin*. 1985;21(4):773-800.

Dorling JS, Field DJ and Manktelow B. Neonatal disease severity scoring system. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F11-F16.

Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics*. 2001;108:134-141.

Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Cheswick ML, Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1998;78:99-104.

Eriksson M, Bodin L, Finnstrom O, Schollin J. Can severity of illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *Acta Paediatr* 2002; 91:1093-1100.

Escobar GJ, Fischer A, Li Dk, et al. Score for Neonatal Acute Physiology: Validation in three Kaiser Permanent Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics* 1995;96:918-922.

Fanaroff A, Hack M, Walsh M. The NIHCD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Sem Perinatol* 2003;27:281-287.

Farooqi A, Serenius F. El futuro de los niños nacidos prematuramente. *Anales Nestlé* 2005;63:43-62.

Fawer CL, Besnier S, Forcada M, et al. Influence of perinatal, developmental and environmental factors on cognitive abilities of preterm children without major impairments at 5 years. *Early Hum Dev* 1995;43:151-164.

Fernández Álvarez E. *Estudi Llevant. El desarrollo psicomotor de 1.702 niños de 0 a 24 meses.* Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1989.

Fielder AR, Reynolds JD. Retinopathy of prematurity: clinical aspects. *Semin Neonatol* 2001;6:461-475.

Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P, the EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais Study Group. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatr* 2006;117:357-366.

Fleisher BE, Murthy L, Lee S et al. Neonatal severity of illness scoring system: a comparison. *Clin Pediatr* 1997;36:223-227.

Flynn J. Searching for justice: the discovery of IQ gains over time. *American Psychologist* 1999;54:5-20.

Fowlie PW, Gould CR, Tarnow-Mordi WO, et al. Measurement properties of the Clinical Risk Index for Babies: reliability, validity beyond the first 12 hours, and responsiveness over 7 days. *Crit Care Med* 1998;26:163-168.

Frank T. ANSI Update: Specification of Audiometers *Am J Audiol.* 1997;6:29-32

Fujii Y, Konishi Y, Kuriyama M, Maeda M, Saito M, Ishii Y, Sudo M. MRI assesment of myelination patterns in high risk infants. *Pediatr Neurol.* 1993;9:194-197.

Garcia-Tornel F, Ruiz E, Reuter J, Clow C, Reuter L. Standardization of the Kent Infant Development Scale: implications for primary care pediatricians. *An. Esp. Pediatr.* 1997;46(2):172-176.

Gassió R, Monsó G, Poo P, Navarro A, Ibañez M, Campistol J, Krauel X. Evolución neurológica a los dos años de edad en una población de recién nacidos de muy bajo peso (<1501 g). *Rev Neurol.* 1995;23(121):635-638.

Glascoe FP, Dworking PH. The role of Parents in the Detection of Developmental and Behavioral Problems. *Pediatrics* 1995;95:829-836.

Glascoe FP. Collaborating with parents. Using Parents' Evolutions of Developmental Status to Detect and Address Developmental and Behavioral Problems. Ellsworth and Vandermeer Press Ltd, Nashville, 1998.

Glascoc FP. Parent's evaluation of developmental status: how well do parents concerns identify children with behavioural and emotional problems? *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(2):133-138.

Goldman-Rakic PS. Topography of cognition:parallel distributed networks in primate association cortex. *Ann Rev Neurosci* 1998;11:137-156.

Goto M, Ota R, Iai M, Sugita K, Tanabe Y. MRI changes and deficits of higher brain functions in preterm diplegia. *Acta paediatr*. 1994;83:506-511.

Gray PH, Sarkar S, Young J, Rogers YM. Conductive hearing loss in preterm infants with bronchodysplasia. *J Paediatr Child Health* 2001;37:278-282.

Griffiths R. The habilities of Young Children. Young & Son Printers Ltd., Chard SUmerset, U.K., 1970.

Gross SJ, Mettelman BB, Dye TD, Slagle TA. Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr*. 2001;138:169-175.

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;156:615-620.

Hack M, Taylor G, Klein N and Eiben R. Outcome of <750g birthweight children at school age. *N Engl J of Med*. 1994;331:753-759.

Hack M, Klein N, Taylor G. Long-Term Deveolpmental Outcomes of Low Birth Weight Infants. *The future of children*. 1995;5:176-196.

Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth-wight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev*. 1999;53:193-218.

Hack M, Flannery DJ, Schluchter M et al. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;346:149-157.

Hack M, Youngstrom EA, Cartar L et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*. 2004;114(4):932-940.

Hadders-Algra M. Developmental coordination disosder: is clumsy motor behavior caused by a lesions of the brain at early age? *Neural Plast*. 2003;10:39-50.

Halsey CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low birth weight children and their peers: A comparison of preschool performance. *Pediatrics*. 1993;91:807-811.

Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. II analysis of various syndromes. *Acta paediatr Scand.* 1975;64:193-200.

Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden, VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr.* 2001;90:271-277.

Hansen BM, Dinesen J, Hoff B, Greisen G. Intelligence in preterm children at four years of age as a predictor of school function: a longitudinal controlled study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:517-521.

Hansen BM, Hoff B, Uldall P et al; Danish ETFOL Study Group. Perinatal risk factors of adverse outcome in very preterm children: a role of initial treatment of respiratory insufficiency? *Acta Paediatr.* 2004;93(2):185-189.

Harcourt Assessment, inc. Bayley-III Technical Report 2. 2007 by Harcourt Assessment, Inc.

Harvey JM, O'Callaghan MJ, Mohay H. Executive function of children with extremely low birthweight: a case control study. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:292-297.

Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004 Jan 31; 328 (7434): 261.

Hemgren E, Persson K. Motor performance and behaviour in preterm and full-term 3-year-old children. *Child Care Health Dev.* 2002;28(3):219-226.

Hernandez H, Salas S, García-Alix P, et al. Morbilidad a los dos años de edad en niños con un peso al nacimiento menor de 1500 g. *An Pediatr.* 2005;62(4):320-327.

Hille ET, Den Ouden AL, Bauer L, et al. 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. Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age (POPS) Infants in The Netherlands. *J Pediatr.* 1994;125:426-434.

Hille ET, den Ouden AL, Saigal S, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000g or less at birth in four countries. *Lancet.* 2001;357:1641-1643.

Hille ET, van Straaten HI, Verkerk PH, Dutch Neonatal Hearing Screening Working Group. Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr* 2007 Aug;96(8):1155-1158.

Himmelman K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr* 2005;94:287-294.

Hoekstra RE, Ferrara B, Couser RJ, Payne NR, Connett JE. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics* 2004;113:1-6.

Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white matter echolucencies that predict disability: a review. *Develop Med Child Neurol* 1999;41:136-139.

Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, Lacorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110:143-151.

Ibañez M. Estudio longitudinal de 54 niños prematuros de bajo peso < 1500g sin secuelas a los 30 meses: influencia del riesgo biológico y del riesgo psicosocial en la aparición de secuelas leves tardías a los 7 años. Tesis doctoral, Junio 2004, UAB.

Iceta A, Yoldi ME. Desarrollo psicomotor del niño y su valoración en atención primaria. Detección precoz del maltrato infantil. Programa piloto en la red. *ANALES Sis San Navarra* 2002;25(Supl. 2):35-43. www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/suple5a.html

Illingworth RS. The predictive value of developmental tests in the first year, with special reference to the diagnosis of mental subnormality. *J Child Psychol Psychiatr* 1961;2:210-215.

Illingworth RS. *El desarrollo del lactante y el niño*. Ed Churahill Livingstone. En: Alhambra Longman, 1992.

Instituto Nacional de Estadística, consultado el 10 de Noviembre de 2009: <http://www.ine.es>.

Iriondo M, Alcover E, Lizarraga I, Campistol J, Póo P, Ibañez M, Krauel J. Sequelae Prediction for Cranial Ultrasound in Newborns Under 1500 g. *Revista Latinoamericana de Neonatología* 1999; 1(2):123-128.

Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2004;24(12):763-768.

Josse D. Brunet-Lezine Révisé: Echelle de Développement Psychomoteur de la Première Enfance. Paris, France: Etablissement d'Applications Psychotechniques;1997.

Katoff, L., Reuter, J. Review of developmental screening tests for infants. *J. Ch Clin Psychol* 1980;9, 30-34. Lagercrantz H. Better born too soon than too small. *Lancet*. 1997;350:1044-1045.

Kaufman AS y Kaufman NL. K-ABC. Kaufman Assesment Battery for Children, (Batería de Evaluación de Kaufman para Niños) versión castellana de Conde y Seisdedos (TEA Ediciones 1997).

Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK. Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings. *Pediatrics*. 2004;113(49):742-747.

Klein NK, Hack M, Breslau N. Children who were very low birthweight: development and academic achievement at nine years of age. *J Dev Behav Pediatr*. 1989;10:32-37.

Koeppen-Schomerus G, Eley TC, Wolke D, Gringas P, Plomin R. The interaction of prematurity with genetic and environmental influences on cognitive development in twins. *J Pediatr*. 2000;137:527-533.

Lago P, Freato F, Bettiol T, et al. Is the CRIB score (Clinical Risk Index for Babies) a valid tool in predicting neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants? *Biol Neonate* 1999;76:220-227.

Langkamp DL, Brazy JE. Risk for later school problems in preterm children who do not cooperate for pre-school developmental testing. *Pediatrics*. 1999;135:756-760.

Larroque B. Les troubles du développement des enfants grands prématurés mesurés à l'âge scolaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:475-486.

Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F139-144.

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, for the 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;371:813-820.

Lawson KR, Ruff HA. Early focused attention predicts outcome for children born prematurely. *J Dev Behav Pediatr*. 2004;25(6):399-406.

Lefebvre F, Gregoire MC, Dubois J, et al. Nursery Neurobiologic Risk Score and outcome at 18 months. *Acta Paediatr* 1998;87:751-757.

Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981;56:900-904.

Lewit EM, Schuurmann Baker L, Corman H, Shiono PH. The direct cost of low birth weight. *The future of children*. 1995;5:35-56.

Lodha A, Sauv e R, Chen S, Tang S, Christianson H. Clinical Risk Index for Babies score for the prediction of neurodevelopmental outcomes at 3 years of age in infants of very low birthweight. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:895-900.

López Maestro M, Pall s Alonso CR, de la Cruz Bertolo J, Pérez Agromayor I, Gómez Castillo E, de Alba Romero C. Abandonos en el seguimiento de recién nacidos de muy bajo peso y frecuencia de parálisis cerebral. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):354-360.

Lorentz JM. The outcome of extreme prematurity. *Sem Perinatol* 2001;25:347-359.

Low JA, Handley-Derry MH, Burke SH et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1499-1505.

Madge N, Tizard J. *Intelligence*. M. Rutter (Ed.): *Scientific Foundations of Developmental Psychiatry*. Londres, Heinemann medical, 1980.

Marlow ES, Hunt LP, Marlow N. Sensorineural hearing loss and prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 Mar;82(2):F141-144.

Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:224-228.

Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M for the EPICure Study Group. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2005;352:9-19.

McCarthy D. MSCA, Escala McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños. Ed TEA Ediciones. 2006.

McCarton CM, Brooks-Gunn J, Wallace IF et al. Results at age 8 years of age intervention for low-birth-weight premature infants: the Infant Health and Development Program. *JAMA*. 1997;277:126-132.

McCormick MC, Gotmaker SI, Sobol AM. Very low birth weight children: behavior problems and school difficulty in a national sample. *J Pediatr* 1990;117:687-693.

McCormick MC. The outcomes of very low birth weight children: are we asking the right questions? *Pediatrics* 1997;99:869-876.

Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jun; 176 (6):1885-1895.

Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Pääkkönen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V and for the Finnish ELBW Cohort Study Group. *Pediatrics* 2005;116:1391-1400.

Miles MS, Holditch-Davis D, Schwartz TA, Scher M. Depressive symptoms in mothers of prematurely born infants. *J Dev Behav Pediatrics*. 2007 Feb;28(1):36-44.

Mirmiran M, Barnes PD, Séller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, Ariagno RL. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;114:992-998.

Montagut P, Quiles O, Chavarria JL, Figueras J, Jimenez R. SNAP simplificado. Puntuación de gravedad neonatal aplicado a nuestro medio. *Arch Pediatr* 2000;51:86-91.

Moro M, Figueras J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez J, Pérez-Sheriff V, Quero J, Roqués V y grupo SEN1500. SEN1500. Análisis de resultados de seguimiento a los dos años de edad corregida, 2002-2003. <http://www.clientes.informance.es/>

Nadeau L, Boivin M, Tessier R, Lefebvre F, Robaey P. Mediators of behavioral problems in 7-year-old children born after 24 to 28 weeks of gestation. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22:1-10.

Nelson KB, Ellenberg JM. Children who outgrew cerebral palsy. *Pediatrics* 1982;69:529-536.

Nunes A, Melo F, Silva JE, et al. Importance of J. Brazy's neurobiological index. Prediction of the number and severity of complications in very low birth weight infants. *Acta Med Port* 1998;11:615-621.

O'Brien F, Roth S, Steward A, Rifkin L, Rushe T, Wyatt J. The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence. *Arch Dis Child* 2004;89:207-211.

O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002;109:12-18.

O'Shea TM, Klinepeter HL, Goldstein DJ, Jackson BW, Dillard RG. Survival and Developmental Disability in Infants With Birth Weights of 501 to 800 grams, Born Between 1979 and 1994. *Pediatrics* 1997;100(6):982-986.

O'Shea M. Changing characteristics of neonatal follow up studies. *NeoReviews* 2001;2:e249-e256.

Pallás CR, de la Cruz J, Medina MC. Apoyo al desarrollo de los niños nacidos demasiado pequeños, demasiado pronto. Real Patronato sobre discapacidad, Madrid, 2000.

Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffer H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular haemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1500g. *J Pediatr* 1978;92:529-534.

Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003;361:1789-91.

Partridge JC, Martínez AM, Nishida H, et al. International comparison of care for very low birth weight infants: parents' perceptions of counseling and decision-making. *Pediatr*. 2005;116(2).pp.e263-e271.

Payás CR, De la Cruz Bértolo J, Medina López MC, Orbea Gallardo C, Gómez Castillo E, Simón de las Heras R. Parálisis cerebral y edad de sedestación y marcha en niños con peso al nacimiento menor de 1500 g. *An Esp Pediatr* 2000;53:48-52.

Pearl R, Donahue M. Brief report: four years after a preterm birth: children's development and their mothers' beliefs and expectations. *J.Pediatr.Psychol*. 1995;20(3):363-370.

Pellicer A, Cabañas F, Garcías-Alix A, Rodríguez JP, Quero J. Natural history of ventricular dilatation in preterm infants: Prognostic significance. *Pediatr Neurol*. 1993;9:108-114.

Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37:51-87.

Peralta-Carcelen M, Moses M, Adams-Chapman I, Gantz M, Vohr B and for the NICHD Neonatal Research Network. Stability of neuromotor outcomes at 18 and 30 months of age after Extremely Low Birth Weight status. *Pediatr*. 2009;123:e887-e895.

Perlman JM. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care –potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics*. 2001;108:1339-1348.

Peterson BS, Vohr B, Staib LH et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*. 2000;284:1939-1947.

Pharoah PO, Cooke T, Cooke RW et al. Birthweight specific trends in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1990;65:602-606.

Pharoah P, Stevenson CJ, Cooke R, Stevenson RC. Clinical and subclinical deficits at 8 years in a geographically defined cohort of low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1994;70:264-270.

Pharoah P, Stevenson CJ, Cooke R, Stevenson RC. Prevalence of behaviour disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1994;70:271-274.

Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA. Infants with Birth Weight 1,000-1,499 Grams Born in Three Time Periods: Has Outcome Changed Over Time? *Clin Pediatr*. 1998;37:537-546.

Pietz J, Peter J, Graf R, Rauterberg-Ruland I, Rupp A, Sontheimer D, Linderkamp O. Physical growth and neurodevelopmental outcome of nonhandicapped low-risk children born preterm. *Early Hum Dev*.2004;79(2):131-143.

Platt ML, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007 Jan 6;369 (9555):43-50.

Pleacher MD, Vohr BR, Katz KH, Ment LR, Allan WC. An evidence-based approach to predicting low IQ in very preterm infants from the neurological examination: outcome data from the Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics*. 2004;113(2):416-419.

Ramey CT, Bryant DM, Wasik BH, Sparling JJ, Fendt KH, La Vange LM. Infant health and Development Program for Low Birth Weight, Premature Infants: Program Elements, Family Participation, and Child Intelligence. *Pediatrics*. 1992;3:454-465.

Reuter JM, Wozniak JR. The Kent Infant Development (KID) Scale. User's Guide and Technical Manual. Kent Development Metrics, Inc. 3rd Edition. Kent (Ohio)1996.

Reuter J, Schuster J. An analysis of Developmental Profiles for Infants with Neuromotor Disabilities. A poster presented at the 9th annual meeting of the American Psychological Society; mayo 1997, Washington DC.

Richardson DK, Gray JE, Mc Cormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiology severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993;91:617-623.

Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE et al. Birth-weight and illness severity: independent predictors of neonatal-mortality. *Pediatrics* 1993;91:969-975.

Richardson DK, Tarnow-Mordi WO, Escobar GJ. Neonatal risk scoring systems. Can they predict mortality and morbidity?. *Clin Perinatol* 1998;25:591-611.

Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ et al. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138:92-100.

Rivas R, Guzman JM, Párraga MJ, Ruiz MD, Huertas MD, Alvarez R, Zapatero M. Utilidad del CRIB para predecir la muerte hospitalaria y la hemorragia intraventricular en los prematuros de muy bajo peso y extremado bajo peso al nacer. *An Pediatr* 2007;66:140-145.

Robertson C, Sauve RS, Christianson HE. Province-based study of neurologic disability among survivors weighting 500 through 1249 grams at birth. *Pediatrics*. 1994;93:636-640.

Rodríguez Miguélez, JM. Elaboración de un nuevo índice de puntuación de gravedad de los recién nacidos que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Índice de Gravedad Máxima en UCI Neonatal). Tesis doctoral, 2006, Universitat de Barcelona.

Rogowski J. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;102(pt 1):35-43.

Rocissamo L, Yatchmick Y. Language skill and interactive patterns in prematurely born toddlers. *Child Dev*. 1983;54:1229-1241.

Rose SA. Differential rates of visual information processing in fullterm and preterm infants. *Child Dev*. 1983;54:1189-1198.

Rose SA, Feldman JF, Jankowski JJ. Attention and recognition memory in the 1st year of life: a longitudinal study of preterm and full-term infants. *Dev Psychol*. 2001;37:135-151.

Rosenbaum P, Saigal S, Szatmari P, Hoult L. Vineland Adaptive Behavior Scales as a summary of functional outcome of extremely low-birthweight children. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:577-586.

Roth SC, Baudin J, McCormick DC, Edwards AD, Townsend J, Steward A, Reynolds EOR. Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev Med and Child Neurol* 1993;35:755-768.

Roth SC, Baudin J, Pezzani-Goldsmith M, Townsend J, Reynolds EOR, Steward A. Relation between neurodevelopment status of very preterm infants at one and eight years. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:1049-1062.

Ruff HA, McCarton C, Krutzberg D, Vaughan HG. Preterm infants' manipulative exploration of objects. *Child Dev*. 1984;55:1166-1173.

Ruff HA. Attention and organization of behaviour in high-risk infants. *J Dev Behav Pediatr*. 1986;7:298-301.

Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Cognitive abilities and School performance of extremely low birth weight children and

matched term control children at age 8 years: a regional study. *J Pediatr.* 1991;118:751-760.

Saigal S, Hoult LA, Streiner DL et al. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2000;105:325-331.

Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics.* 2001;108:407-415.

Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM, Boyle M. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics.* 2003;111:969-975.

Saigal S, Rosenbaum P. What matters in the long-term: reflections on the context of adult outcomes versus detailed measures in childhood. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):415-422.

Sala DA, Grant AD. Prognosis for ambulation in cerebral palsy. *Develop Med Child Neurol.* 1995;37:1020-1026.

Salokorpi T, Rautio T, Sajaniemi N, Serenius-Sirve S, Tuomi H, Von Wendt L. Neurological development up to the age of four years of extremely low birthweight infants born in Southern Finland in 1991-94. *Acta Paediatr.* 2001;90:218-221.

Schermann L, Sedin G. Cognitive function at 10 years of age in children who have required neonatal intensive care. *Acta Paediatr.* 2004;93:1619-1629.

Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, Sauve RS, Whitfield MF; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003;289(9):1124-1129.

SEGO. Documentos de consenso de la SEGO, 1997. Prematuridad.

Skranes JS, Vik T, Nilsen G, Smevik O, Andersson HW, Rinck P, Brubakk AM. Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) and mental and motor function of very low birthweight infants at one year of corrected age. *Neuropediatrics.* 1993;24:256-262.

Sommerfelt K, Ellertsen B, Markestad T. Personality and behaviour in eight-year-old, non-handicapped children with birthweight under 1500g. *Acta Paediatr.* 1993;82(9):723-728.

Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. *Eur J Pediatr.* 1998;157:53-58.

Spitzer AR. Follow-up of the Low-Birth-Weight Infant: Where Do We Go From Here? *Clin Pediatr.* 1998;37:547-550.

Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, et al. Very Low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1632-1639.

Stevenson CJ, Blackburn P, Pharoah POD. Longitudinal study of behaviour disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed.* 1999;81:F5-F9.

Steward AL, Rifkin L, Amess PN et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999;353:1653-1657.

Stjernqvist K, Svenningsen NW. Extremely low-birth-weight infants less than 901 g: development and behaviour after 4 years of life. *Acta pediatr* 1995;84:500-506.

Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S; Leiden Follow-Up Project on Prematurity. 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(2):396-405.

Tarnow-Mordi WO, Parri G, The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993;342:193-198.

Taylor HG, Hack M, Klein N and Schatschneider C. Achievement in children with birth weights less than 750g with normal cognitive abilities: Evidence for specific learning disabilities. *J Pediatr. Psychol.* 1995;20:703-719.

Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, et al. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *Dev Behav pediatr.* 1998;19:235-243.

Taylor HG, Hack M, Klein N. Attention deficits in children with <750 gram birthweight. *Child Neuropsychol.* 1998;4:21-34.

Teasdale TW, Owen DR. National secular trends in intelligence and education: a twenty-year cross-sectional study. *Nature* 1987;325:119-121.

Thompson JR, Carter RL, Edwards AL, Roth J, Ariet M, Ross NL, Resnick MB. A population-based study of the effects of birth weight on early developmental delay or disability in children. *Am J Perinatol* 2005;22(4):227-229.

Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004;329:675-678.

Tyson J. Evidence based ethics and the care of premature infants. The future of children. 1995;5:197-213.

Van Baar AL, Van Wassenaer AG, Briet JM et al. Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *J Pediatr Psychol* 2005;30:247-255.

Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan; 107 (1): 183-200.

Valleur D, Magny JF, Rigourd V, Kieffer F. Le pronostic neurologique à moyen et long terme des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines d'aménorrhée. *J Gynecol obstet Biol. Reprod*. 2004;33(1):1S72-1S78.

Verdú Martín LI, Martín Caballero C, García López G, Santamaría Lozano R, Cabero Roura L, SEGO. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Sección de Medicina Perinatal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Mra ediciones. 2002.

Vernon, P. E. : Intelligence. Heredity and environment. San Francisco, W. H. Freeman, 1979.

Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006;118:e1621-1626.

Vohr B, Wright L, Dusick A, Mele L, Verter J, Steichen J 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 (6):1216-1226.

Vohr B, Wright LL, Hack M, Aylward G, Hirtz DE. Follow up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics* 2004;114(5):1377-1397.

Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116:635-643.

Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. En: Volpe JJ, editor. Neurology of the newborn. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 403-463.

Wallace IF, McCarton CM. Neurodevelopmental outcomes of the premature, small-for-gestational-age infant through age 6. Clin.Obstet.Gynecol. 1997; 40(4): 843-852.

Wallner-Allen KE. Prediction of errand planning and social planning in young children utilising executive function tasks (abstract). Paper presented at the Biennial Meeting of the Society for Research in Child Development, April 1997, Washington, DC, USA.

Weisglas-Kuperus N, Baerts W, Smrkovsky M, Sauer PJ. Effects of biological and social factors on the cognitive development of very low birth weight children. Pediatrics. 1993;92:658-665.

Weisglas-Kuperus N, Baerts W, de Graaf MA, van Zanten GA and Sauer PJJ. Hearing and language in preschool very low birthweight children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1993;26:129-140.

Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA y cols. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. Br J Ophthalmol 2002;86:696-700.

Whitaker A, Feldman J, Van Rossem R, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, Blumenthal SR, Paneth NS. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at 6 years of age. Pediatrics. 1996;98:719-729.

Whitaker A, Van Rossem R, Feldman J, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, Shaffer D, Paneth NS. Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. Arch Gen Psychiatry. 1997;54:847-856.

Wildin SR, Anderson A, Woodside M, Swank P, Smith K, Denson S y Landry S. Prediction of 12-Month Neurodevelopmental Outcome From a 6-Month Neurologic Examination in Premature Infants. Clin Pediatr (Phila). 1995. 34(6):290-299.

Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N y cols. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. Pediatrics 2005;115:997-1003.

Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). 1974; TEA ediciones 1993.

Wolke D, Ratschinski G, Ohrt B, Riegel K. The cognitive outcome of very preterm infants may be poorer than often reported: an empirical investigation of how methodological issues make a big difference. Eur J Pediatr. 1994;153:906-915.

Wolke D, Sohne B, Ohrt B, Riegel K. Follow-up of preterm children: important to document dropouts. *Lancet* 1995;345-447.

Wolke D. Psychological development of prematurely born children. *Arch Dis Child* 1998;78:567-570.

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;41(2):94-109.

Wolke D, Schulz J, Meyer R. Entwicklungslangzeitfolgen bei ehemaligen, sehr unreifen Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001;149(suppl 1):53-61.

Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Chir B, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2000;343:378-384.

Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, for the EPICure Study Group. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed* 2005;90:F134-F140.

Woodward LJ, Moor S, Hood KM, Champion PR, Foster-Cohen S, Inder TE, Austin NC. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed* 2009;94:F339-F344.

Wozniak LR, Chamberlin J, Reuter JM, Pietz J. Early developmental delay in infants discharged from a neonatal intensive care unit. Abstracts of the XIVth Biennial Meetings of the International Society for the Study of Behavioural Development, August 1996, Québec City, Québec, Canada.

Zhu J, Tulskey DS. Can IQ gain be accurately quantified by a simple difference formula? *Perceptual and motor skills*, 1999. 88;1255-1260.

Anexos

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Detección precoz del retraso psicomotor en niños prematuros extremos por los padres, mediante la "Escala de Desarrollo Infantil de Kent" (EDIK)

Yo, (nombre y apellidos)
....., en calidad de
..... de
.....

He sido informado suficientemente sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio cuando quiera sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con que
..... participe en el estudio.

Fecha:

Firma del participante:

Firma del investigador:

Anexo 2

**ESCALA DE DESARROLLO
INFANTIL DE KENT
(EDIK)**

Marque A: si el niño hace lo indicado

Marque B: si el niño hacía lo indicado, pero por su edad (al crecer) ya dejó de hacerlo

Marque C: si el niño no hace lo indicado.

1. Lo alimenta con el pecho o con el biberón.
2. Se quita el gorro.
3. Chupa la comida de la cuchara.
4. Juega al escondite.
5. Llora cuando se le quita el juguete que le gusta.
6. Disfruta abriendo y cerrando cosas.
7. Imita ruidos como toser, hacer chasquidos y gruñir.
8. Levanta objetos usando solamente un dedo y el pulgar.
9. Se levanta cuando está acostado boca abajo y se sienta.
10. Brinca (salta) cuando se le sostiene bajo los brazos.
11. Estando de pie se sienta sin ayuda.
12. Ayuda cuando se le viste, empujando sus manitas por la manga.
13. Es capaz de mirar a una persona.
14. Extiende los brazos a personas familiares.
15. Juega solo con los juguetes durante unos 15 minutos.
16. Agita un sonajero que hemos colocado en sus manos.
17. Dibuja garabatos sin habérselo dicha.
18. Puede eliminar obstáculos para alcanzar algo que quiere.
19. Hace el sonido de la “m” o la “s”.
20. Dice adiós con las manos en el momento apropiado.
21. Sostiene un biberón y lo recoge cuando se le cae.
22. Cambia de posición de estar sentado a gatear.
23. Pone las manos alrededor de su biberón durante la comida.
24. Trata de llamar la atención de los mayores sonriendo o haciendo ruidos.
25. Le da a usted un juguete si se le extiende la mano.
26. Evita los objetos que le causan dolor.
27. Coge los objetos y los mira.
28. “Parlotea” en su propio idioma.
29. Pronuncia ya una palabra claramente.
30. Aplauda con las manos cuando se le pide.
31. Cierra las manos cuando se le pone un juguete en ellas.
32. Trata de coger un juguete fuera de su alcance.
33. Bebe líquidos sin atragantarse.
34. Prefiere alimentarse por sí mismo.
35. Trata de llamar la atención de los mayores extendiendo los brazos.
36. Ofrece un juguete, pero no permite que se lo quiten.
37. Busca los juguetes cuando se los esconden en su presencia.

Marque A: si el niño hace lo indicado

Marque B: si el niño hacía lo indicado, pero por su edad (al crecer) ya dejó de hacerlo

Marque C: si el niño no hace lo indicado.

38. Tiene interés en las fotografías.
39. Imita algunas acciones habituales de la madre.
40. Emite sonidos para demostrar emociones diferentes al llanto.
41. Imita ma-má o pa-pá.
42. Abre la mano cuando se le toca con un juguete.
43. Usa los dedos para hundir, empujar, frotar, o rodar los objetos.
44. Pone los pies en el suelo si lo sostiene bajo los hombros.
45. Levanta el pecho de la cama cuando está acostado boca abajo.
46. Se lleva los objetos a la boca.
47. Es capaz de tragar alimentos blandos.
48. Se alegra cuando lo coge un adulto.
49. Goza cuando tira un juguete y lo recoge un adulto.
50. Reacciona al sonido de una campana o un sonajero.
51. Se fija inmediatamente en un objeto que se le pone enfrente.
52. Juega con muñecos.
53. Lloriquea o llora cuando se le regaña.
54. Usa la palabra “ma-má” correctamente.
55. Trata de alcanzar objetos cercanos.
56. Rompe papel con las dos manos.
57. Se mantiene de pie si se le sostiene bajo los brazos.
58. Trata de gatear.
59. Puede llevarse el biberón a la boca sin ayuda.
60. Demuestra celos.
61. Se mueve al oír música.
62. Sonríe al sonido de una campana o sonajero.
63. Tira y recoge los juguetes.
64. Juega a rodar la pelota con un adulto.
65. Se quita un paño cuando se le pone en la cara.
66. Reacciona cuando se le llama por su nombre.
67. Hace por lo menos dos sonidos distintos.
68. Sostiene un juguete.
69. Sostiene la cabeza erguida cuando usted lo sienta.
70. Abre la boca cuando se le acerca el pecho o el biberón.
71. Acepta alimentos nuevos la primera vez que se le ofrecen.
72. Comprende cuando se le dice adiós.
73. Parece entender el significado de “arriba” y “abajo”.
74. Sigue el movimiento de sus manos con la vista.
75. Se cambia de posición para ver mejor.

Marque A: si el niño hace lo indicado

Marque B: si el niño hacía lo indicado, pero por su edad (al crecer) ya dejó de hacerlo

Marque C: si el niño no hace lo indicado.

76. Sonríe cuando se le llama por su nombre.
77. Dice tres o cuatro palabras claramente.
78. Señala a un objeto que quiere.
79. Mete objetos dentro de cajas y botellas.
80. Gira la cabeza con facilidad cuando está sentado.
81. Se agacha o se pone en cuclillas.
82. Trepa sobre los objetos.
83. Es capaz de comer alimentos chafados.
84. Hace sonidos durante la alimentación o el baño.
85. Le gusta bañarse y chapotear (salpicar).
86. Se resiste cuando un adulto o un niño trata de quitarle su juguete.
87. Alza la barbilla cuando está boca abajo.
88. Muestra interés cuando se ve en el espejo.
89. Se asoma por las esquinas cuando busca algo que ha perdido.
90. Deja de hacer lo que está haciendo cuando se le dice “no”.
91. Hace sonidos como ma-má, ba-bá, la-lá.
92. Trata de repetir palabras.
93. Responde a “ven acá”, extendiendo los brazos.
94. Coge un juguete que se le pone cerca.
95. Saca juguetes de las cajas.
96. Levanta la cabeza cuando está acostado boca arriba.
97. Se pone de pie sujetándose en la barandilla de su cuna.
98. Abre cajones.
99. Mastica la comida.
100. Toma algún alimento de adultos.
101. Balbucea cuando se le habla.
102. Disfruta cuando usted lo balancea, lo agita, o hace otros juegos parecidos.
103. Se gira cuando oye su nombre.
104. Es desobediente a propósito.
105. Sonríe cuando se ve en el espejo.
106. Se mueve para coger un objeto que está fuera de su alcance.
107. Deja de hacer lo que está haciendo cuando se menciona su nombre.
108. Gira la cabeza rápidamente cuando oye una voz familiar.
109. Recoge los objetos con una mano.
110. Juega con dos o más objetos a la vez.
111. Se sienta en su regazo.

Marque A: si el niño hace lo indicado

Marque B: si el niño hacía lo indicado, pero por su edad (al crecer) ya dejó de hacerlo

Marque C: si el niño no hace lo indicado.

112. Gatea rápidamente.
113. Reconoce y alcanza su biberón.
114. Sostiene, muerde y mastica alimentos como galletas, pan, o zanahoria.
115. Sonríe a algunas personas, pero no a otras.
116. Imita el juego “palmas-palmitas”.
117. Abre la boca cuando se le acerca la cuchara.
118. Hace sonidos cuando se le habla.
119. Se detiene en lo que está haciendo cuando se menciona su nombre.
120. Sostiene un objeto con las dos manos.
121. Ayuda a pasar las páginas de un libro.
122. Se mantiene de pie aguantándose en algún mueble.
123. Cambia de posición de boca arriba a un lado.
124. Trata de abrir las puertas.
125. Se pone trocitos de comida en la boca.
126. Abraza y muestra afecto a la madre.
127. Encuentra objetos medio escondidos.
128. Reconoce la voz de la madre.
129. Trata de alcanzar todo lo que ve.
130. Parece comprender el significado de “adiós”.
131. A veces habla en voz alta y a veces en voz baja.
132. Pasa dos o tres páginas de un libro al mismo tiempo.
133. Se sienta con alguna ayuda y mantiene la cabeza erguida.
134. Se pone de pie cuando le sostienen por las manos.
135. Se vuelve con facilidad de boca arriba o boca abajo.
136. Puede depositar un juguete suavemente.
137. Sonríe.
138. Juega él solo con los juguetes.
139. Muestra desagrado si lo dejan solo en una habitación.
140. Se ríe a carcajadas cuando se le hacen cosquillas.
141. Abraza y muestra afecto al padre.
142. Mira los objetos detenidamente.
143. Reacciona al juego del escondite.
144. Imita acciones de adultos después que la acción ha pasado.
145. Repite palabras cuando se le pide.
146. Mueve el sonajero.
147. Procura sentarse cuando se le coge por las manos.

Marque A: si el niño hace lo indicado

Marque B: si el niño hacía lo indicado, pero por su edad (al crecer) ya dejó de hacerlo

Marque C: si el niño no hace lo indicado.

148. Se vuelve de boca abajo a boca arriba.
149. Sujeta un juguete en una mano y usa la otra para jugar con él.
150. Intenta coger comida con una cuchara.
151. Reconoce a los adultos que le son más familiares.
152. Dice “adiós” con la manita cuando se le pide.
153. Abraza y muestra afecto a un muñeco o animal de peluche.
154. Deja caer los juguetes y los sigue con la vista.
155. Le da un juguete a la madre cuando ella se lo pide.
156. Puede imitar los sonidos que oye.
157. Hace rodar la pelota cuando está sentado.
158. Se sostiene solo de pie.
159. Puede rodar sobre sí mismo cuando está echado en el suelo.
160. Se toca los pies con las manos.
161. Levanta una cuchara por el mango.
162. Toma los alimentos sin atragantarse.
163. Agita la mano en señal de adiós sin tener que pedirselo.
164. Toca la cara, el pelo, las joyas o la ropa de un adulto.
165. Besa a un adulto cuando se le pide.
166. Imita acciones simples.
167. Se sienta, apoyándose en las manos.
168. Obedece órdenes fáciles como “ven aquí”.
169. Repite ciertos sonidos una y otra vez.
170. Se ríe a carcajadas.
171. Recoge dos juguetes pequeños con una mano.
172. Permanece sentado durante unos segundos sin ayuda.
173. Se mantiene bien de pie sin ayuda.
174. Se sube sobre sillas o muebles para alcanzar cosas.
175. Se inclina y recoge un juguete del suelo.
176. Puede sostener una cuchara y llevarse comida a la boca.
177. Chupa y muerde con las encías galletas, pan o zanahorias.
178. Reacciona de forma distinta ante rostros conocidos y desconocidos.
179. Sonríe cuando se ve en el espejo.
180. Imita a otro niño.
181. Se asusta ante voces o ruidos repentinos.
182. Hace sonidos cuando un adulto le sonrío o le hace cosquillas.
183. Camina agarrándose de los muebles.
184. Sube los escalones gateando.

Marque A: si el niño hace lo indicado

Marque B: si el niño hacía lo indicado, pero por su edad (al crecer) ya dejó de hacerlo

Marque C: si el niño no hace lo indicado.

185. Sonríe si un adulto le hace muecas.
186. Juega con las manos.
187. Sonríe cuando reconoce su juguete favorito.
188. Juega con dos juguetes a la vez.
189. Mueve la cabeza en señal de “no”.
190. Recoge objetos muy pequeños del tamaño de un guisante.
191. Lanza o tira una pelota.
192. Es capaz de sentarse durante mucho rato.
193. Camina si se le sostiene por ambas manos.
194. Sostiene un vaso y bebe de él.
195. Se quita los calcetines.
196. Bebe de una taza sostenida por un adulto.
197. Sostiene una cuchara por un momento cuando se le pone en su mano.
198. Se ríe cuando un adulto hace una mueca graciosa.
199. Alcanza y toca su imagen en el espejo.
200. Juega con sus pies.
201. Coge un juguete ligeramente fuera de su alcance.
202. Deja caer uno de dos juguetes que tiene en las manos para recoger otro.
203. Sonríe al ver un juguete nuevo.
204. Se entretiene mirando por la ventana.
205. Balbucea cuando está solo en su cama.
206. Reconoce los nombres de objetos familiares.
207. Pasa cosas de una mano a otra.
208. Tira la pelota cuando está de pie.
209. Camina sosteniéndole solamente una mano.
210. Estando sentado se inclina para coger objetos.
211. Se frota los ojos.
212. Bebe de un vaso sostenido por un adulto, sin derramar su contenido.
213. Trata de seguir a su madre por la casa.
214. Recuerda donde están guardadas algunas cosas en la casa.
215. Aprieta los muñecos o los juguetes para hacerlos sonar.
216. Lloriquea o gimotea.
217. Sostiene dos cosas a la vez, una en cada mano.
218. Hace garabatos cuando se le enseña a hacerlo.
219. Se sienta solo y juega con juguetes.
220. Da algunos pasos sin ayuda.

Marque A: si el niño hace lo indicado

Marque B: si el niño hacía lo indicado, pero por su edad (al crecer) ya dejó de hacerlo

Marque C: si el niño no hace lo indicado.

221. Es capaz de sentarse solo después de rodar sobre sí mismo.
222. Gira la cabeza cuando trata de limpiarle la nariz.
223. Trata de llevarse el peine o el cepillo a la cabeza.
224. Trata de conseguir la atención del adulto llorando o quejándose.
225. Imita las muecas de un adulto.
226. Cambia de posición para buscar un objeto que se cayó.
227. Usa una bolsa, cesta, o caja para llevar cosas.
228. Va a buscar y trae cosas familiares.
229. Trata de alcanzar los objetos con una mano.
230. Cambia de posición de acostado a sentado sin ayuda.
231. Anda bien solo.
232. Sostiene un objeto del tamaño de un muñeco.
233. Juega con la esponja o con sus juguetes en la bañera.
234. Come un emparedado cortado a trocitos.
235. Mira la televisión.
236. Trata de tocar objetos en movimiento.
237. Chilla.
238. Golpea sus juguetes contra el suelo o la mesa.
239. Va de sentado a echado sin ayuda.
240. Estando en el centro de la habitación, se incorpora y anda solo.
241. Estando sentado, se pone de pie sin ayuda.
242. Estando sentado, se gira en todas direcciones para coger objetos.
243. Mantiene la comida en la boca sin dejarla salir.
244. Empuja con las piernas al ponerle los pantalones.
245. Trata de coger objetos que están en movimiento.
246. Destapa un juguete que está cubierto
247. Camina de lado.
248. Alza las piernas mientras se le cambia el pañal.
249. Le agrada sacar y volver a guardar los objetos en una caja.
250. Toma un vaso o una taza usando ambas manos.
251. Intenta frotarse con la esponja en la bañera.
252. Con la ayuda de un adulto, coge un poco de comida en la cuchara.

Nombre y apellidos:

Fecha:

Edad en meses corregidos:

Persona que completa el cuestionario:

..... /..... /.....

1	A	B	C
2	A	B	C
3	A	B	C
4	A	B	C
5	A	B	C
6	A	B	C
7	A	B	C
8	A	B	C
9	A	B	C
10	A	B	C
11	A	B	C
12	A	B	C
13	A	B	C
14	A	B	C
15	A	B	C
16	A	B	C
17	A	B	C
18	A	B	C
19	A	B	C
20	A	B	C
21	A	B	C
22	A	B	C
23	A	B	C
24	A	B	C
25	A	B	C
26	A	B	C
27	A	B	C
28	A	B	C
29	A	B	C
30	A	B	C
31	A	B	C
32	A	B	C
33	A	B	C
34	A	B	C
35	A	B	C
36	A	B	C
37	A	B	C
38	A	B	C
39	A	B	C
40	A	B	C
41	A	B	C

42	A	B	C
43	A	B	C
44	A	B	C
45	A	B	C
46	A	B	C
47	A	B	C
48	A	B	C
49	A	B	C
50	A	B	C
51	A	B	C
52	A	B	C
53	A	B	C
54	A	B	C
55	A	B	C
56	A	B	C
57	A	B	C
58	A	B	C
59	A	B	C
60	A	B	C
61	A	B	C
62	A	B	C
63	A	B	C
64	A	B	C
65	A	B	C
66	A	B	C
67	A	B	C
68	A	B	C
69	A	B	C
70	A	B	C
71	A	B	C
72	A	B	C
73	A	B	C
74	A	B	C
75	A	B	C
76	A	B	C
77	A	B	C
78	A	B	C
79	A	B	C
80	A	B	C
81	A	B	C
82	A	B	C

83	A	B	C
84	A	B	C
85	A	B	C
86	A	B	C
87	A	B	C
88	A	B	C
89	A	B	C
90	A	B	C
91	A	B	C
92	A	B	C
93	A	B	C
94	A	B	C
95	A	B	C
96	A	B	C
97	A	B	C
98	A	B	C
99	A	B	C
100	A	B	C
101	A	B	C
102	A	B	C
103	A	B	C
104	A	B	C
105	A	B	C
106	A	B	C
107	A	B	C
108	A	B	C
109	A	B	C
110	A	B	C
111	A	B	C
112	A	B	C
113	A	B	C
114	A	B	C
115	A	B	C
116	A	B	C
117	A	B	C
118	A	B	C
119	A	B	C
120	A	B	C
121	A	B	C
122	A	B	C
123	A	B	C

124	A	B	C
125	A	B	C
126	A	B	C
127	A	B	C
128	A	B	C
129	A	B	C
130	A	B	C
131	A	B	C
132	A	B	C
133	A	B	C
134	A	B	C
135	A	B	C
136	A	B	C
137	A	B	C
138	A	B	C
139	A	B	C
140	A	B	C
141	A	B	C
142	A	B	C
143	A	B	C
144	A	B	C
145	A	B	C
146	A	B	C
147	A	B	C
148	A	B	C
149	A	B	C
150	A	B	C
151	A	B	C
152	A	B	C
153	A	B	C
154	A	B	C
155	A	B	C
156	A	B	C
157	A	B	C
158	A	B	C
159	A	B	C
160	A	B	C
161	A	B	C
162	A	B	C
163	A	B	C
164	A	B	C
165	A	B	C
166	A	B	C
167	A	B	C
168	A	B	C
169	A	B	C
170	A	B	C

171	A	B	C
172	A	B	C
173	A	B	C
174	A	B	C
175	A	B	C
176	A	B	C
177	A	B	C
178	A	B	C
179	A	B	C
180	A	B	C
181	A	B	C
182	A	B	C
183	A	B	C
184	A	B	C
185	A	B	C
186	A	B	C
187	A	B	C
188	A	B	C
189	A	B	C
190	A	B	C
191	A	B	C
192	A	B	C
193	A	B	C
194	A	B	C
195	A	B	C
196	A	B	C
197	A	B	C
198	A	B	C
199	A	B	C
200	A	B	C
201	A	B	C
202	A	B	C
203	A	B	C
204	A	B	C
205	A	B	C
206	A	B	C
207	A	B	C
208	A	B	C
209	A	B	C
210	A	B	C
211	A	B	C
212	A	B	C
213	A	B	C
214	A	B	C
215	A	B	C
216	A	B	C
217	A	B	C

218	A	B	C
219	A	B	C
220	A	B	C
221	A	B	C
222	A	B	C
223	A	B	C
224	A	B	C
225	A	B	C
226	A	B	C
227	A	B	C
228	A	B	C
229	A	B	C
230	A	B	C
231	A	B	C
232	A	B	C
233	A	B	C
234	A	B	C
235	A	B	C
236	A	B	C
237	A	B	C
238	A	B	C
239	A	B	C
240	A	B	C
241	A	B	C
242	A	B	C
243	A	B	C
244	A	B	C
245	A	B	C
246	A	B	C
247	A	B	C
248	A	B	C
249	A	B	C
250	A	B	C
251	A	B	C
252	A	B	C

Comentarios:

Nombre:

Edad:

Persona que contesta el cuestionario:

¿Tiene dificultades para caminar?

¿Es capaz de comer solo?

¿Es capaz de pintar?

¿Precisa fisioterapia o rehabilitación?

¿Puede jugar a los juegos habituales de los niños de su edad?

¿Tiene algún problema para ver, lleva gafas?

¿Tiene algún problema para oír?

¿Hace frases enteras?

¿Es más inquieto o movido de lo normal?

¿Se relaciona bien con los otros niños?

¿Comparándolo con otros niños de su edad, le parece que está al mismo nivel?

¿Sigue bien el colegio, sin precisar ayuda?

Curso:

¿Ha tenido problemas de salud que hayan requerido ingresos o frecuentes consultas al hospital?

COMENTARIOS:

BATERÍA PARA DETECCIÓN DE SIGNOS BLANDOS

- **Persistencia motriz (incapacidad para mantener la postura)**
0= No
1= Sí
- **Movimientos anormales en tronco y EE en decúbito supino y en reposo con los ojos cerrados**
0= No
1= Sí
- **Movimientos de la cara (tics, clonías, asimetrías)**
0= No
1= Sí
- **Movimientos oculares (fijación, persecución, convergencia)**
0= Bien
1= Regular
2= Mal
- **Movimientos linguales al protuir la lengua**
0= No aparecen movimientos
1= Aparecen movimientos (reptíleos)
- **EESS en extensión con:**
 - Ojos cerrados**
0= Perfecto 20 segundos
1= Perfecto pero entre 15 y 19 segundos
2= Perfecto pero entre 10 y 14 segundos
3= Perfecto pero entre 0 y 9 segundos
4= Si cae o aparecen movimientos involuntarios
 - Pronación y supinación con ojos abiertos y cerrados**
0= Perfecto 20 segundos
1 = Perfecto pero entre 15 y 19 segundos
2= Perfecto pero entre 10 y 14 segundos
3= Perfecto pero entre 0 y 9 segundos
4= Lo hace mal
- **Coordinación dedo-nariz con ojos cerrados**
0= Perfecto
1= No perfecto

- **Coordinación dedo-dedo con ojos cerrados**

0= Perfecto

1= No perfecto

- **Alternancia digital**

0= Perfecto

1=No perfecto

- **Movimientos circulares digitales (en todas las direcciones: hacia dentro con una mano, hacia fuera con una mano, hacia dentro con las dos manos, hacia fuera con las dos manos)**

0= Bien en todas las direcciones

1= Bien con una mano hacia dentro y hacia fuera, pero no con las dos

2= Sólo bien con una mano en una dirección

3= Mal

- **Marcha**

-Talones

-Puntillas

-Tandem

0= Perfecto

1= Regular-bien

2= Regular-mal

3= Mal

- **Salto a la pata coja**

-Derecha

-Izquierda

0= Aguanta 20 segundos

1=Aguanta 15 a 19 segundos

2= Aguanta 10 a 14 segundos

3= Aguanta 0 a 9 segundos

4= No lo hace

- **Equilibrio con:**
 - Pies juntos
 - Romberg
 - Romberg empujado por detrás
 - Tandem
 - Sobre un solo pie

0= Perfecto 20 segundos

1= Perfecto pero entre 15 y 19 segundos

2= Perfecto pero entre 10 y 14 segundos

3= Perfecto pero entre 0 y 9 segundos

4= Si cae o no lo sabe hacer

- **Movimientos repetitivos distales (durante 20 segundos)**
 - Golpeteo alternativo punta-talón
 - Golpeteo con la mano sobre el muslo
 - Diadococinesia
 - Tocar repetidamente las yemas del índice y del pulgar
 - Tocar sucesivamente el pulgar con el resto de dedos
 - Mover la lengua alternativamente de derecha a izquierda

0= Aguanta 20 segundos

1 = Aguanta 15 a 19 segundos

2= Aguanta 10 a 14 segundos

3= Aguanta 0 a 9 segundos

- **Dominancia lateral**
 - Mano
 - Pie
 - Ojo

1= Todos los ítems a la derecha

2= Todos los ítems a la izquierda

3= Mezcla

4= Sólo el ojo diferente