



ORIGINAL

Predicción temprana del resultado neurológico a los 12 meses en neonatos de riesgo en Bariloche



F. Herbón^{a,*}, G. Garibotti^b y J. Moguilevsky^c

^a Servicio de Neonatología, Hospital Zonal Bariloche, Bariloche, Argentina

^b Centro Regional Universitario Bariloche, Universidad Nacional del Comahue, Bariloche, Argentina

^c Servicio de Imágenes, Hospital Zonal Bariloche, Bariloche, Argentina

Recibido el 28 de julio de 2014; aceptado el 9 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Ultrasonografía;
Examen neurológico;
Neurodesarrollo,
Recién nacidos

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio fue valorar el examen neurológico de Amiel-Tison (AT) y la ecografía cerebral a término para predecir el resultado neurológico a los 12 meses en recién nacidos con riesgo neurológico.

Población y métodos: Ingresaron en el estudio 89 niños con riesgo neurológico internados en Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Zonal Bariloche. La evaluación comprendió AT y ecografía cerebral neonatal y a los 12 meses, AT y valoración del desarrollo.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las evaluaciones neonatales en relación al neurodesarrollo a los 12 meses. Se usó el modelo de regresión logística para evaluar la asociación entre factores perinatales y neurodesarrollo.

Resultados: Completaron el estudio 70 niños, de los cuales un 14% presentó examen neurológico anormal y un 17% desarrollo anormal a los 12 meses. AT y ecografía cerebral neonatal tuvieron baja sensibilidad para estimar neurodesarrollo a los 12 meses. Entre neonatos con AT normal un 93% presentó resultado neurológico normal y un 86% desarrollo normal a los 12 meses; en aquellos con ecografía normal los porcentajes fueron 90 y 81%, respectivamente. Los neonatos con tres o más factores de riesgo presentaron 5,4 veces más posibilidad de AT anormal a los 12 meses que aquellos con menos factores y 3,5 veces más posibilidad de prueba de desarrollo anormal.

Conclusiones: El examen neurológico y la ecografía cerebral neonatales tienen baja sensibilidad pero alto valor predictivo negativo para neurodesarrollo a los 12 meses. Tres o más factores de riesgo se asocian a neurodesarrollo anormal.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: faherbon@gmail.com (F. Herbón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.009>

1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ultrasound;
Neurological
examination;
Psychomotor
performance
prediction;
Infant

Early prediction of the neurological result at 12 months in newborns at neurological risk**Abstract**

Introduction: The aim of this study was to evaluate the Amiel-Tison neurological examination (AT) and cranial ultrasound at term for predicting the neurological result at 12 months in newborns with neurological risk.

Patients and methods: The study included 89 newborns with high risk of neurological damage, who were discharged from the Neonatal Intensive Care of the Hospital Zonal Bariloche, Argentina.

The assessment consisted of a neurological examination and cranial ultrasound at term, and neurological examination and evaluation of development at 12 months. The sensitivity, specificity, positive and negative predictor value was calculated. The relationship between perinatal factors and neurodevelopment at 12 month of age was also calculated using logistic regression models.

Results: Seventy children completed the follow-up. At 12 months of age, 14% had an abnormal neurological examination, and 17% abnormal development. The neurological examination and the cranial ultrasound at term had low sensitivity to predict abnormal neurodevelopment. At 12 months, 93% of newborns with normal AT showed normal neurological results, and 86% normal development. Among newborns with normal cranial ultrasound the percentages were 90 and 81%, respectively.

Among children with three or more perinatal risk factors, the frequency of abnormalities in the neurological response was 5.4 times higher than among those with fewer risk factors, and abnormal development was 3.5 times more frequent.

Conclusions: The neurological examination and cranial ultrasound at term had low sensitivity but high negative predictive value for the neurodevelopment at 12 months. Three or more perinatal risk factors were associated with neurodevelopment abnormalities at 12 months of age.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los avances en el cuidado perinatal han aumentado la sobrevida de recién nacidos de alto riesgo como los de muy bajo peso al nacer y aquellos con encefalopatía neonatal. El control del embarazo, el uso difundido de esteroides prenatales, el tratamiento con surfactante y la estandarización de técnicas de reanimación y cuidados intensivos dieron lugar a una importante disminución de la mortalidad neonatal en todo el mundo^{1,2}. En los países emergentes, este impacto en la sobrevida fue menos evidente, debido principalmente a la inaccesibilidad de parte de la población a servicios de atención infantil adecuados. En Argentina existen importantes diferencias en la sobrevida y complicaciones de los neonatos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de distintas regiones³⁻⁵.

El sistema nervioso de los recién nacidos es muy vulnerable. Los neonatos enfermos están expuestos a terapias agresivas que pueden ocasionar daños colaterales. Los neonatos de riesgo, pueden presentar secuelas neurológicas severas como parálisis cerebral, retardo mental, epilepsia y alteraciones neurosensoriales, así como de menor gravedad tales como trastornos en la coordinación, déficit de atención-hiperactividad y dificultades en aprendizaje, lenguaje, atención y procesamiento espacial, entre otras⁶.

Las secuelas severas se manifiestan en la primera infancia mientras que las de menor gravedad lo hacen más tardíamente⁷⁻¹⁰. Estas secuelas pueden influir negativamente en la escolarización y la competencia intelectual y social del niño.

Una de las principales preocupaciones de los equipos involucrados en el seguimiento de estos niños es la identificación precoz de aquellos que podrían tener secuelas para iniciar tempranamente intervenciones orientadas a favorecer su evolución^{8,10,11}. Numerosos estudios evalúan herramientas para predecir el resultado neurológico. Las lesiones cerebrales detectadas mediante ecografía cerebral en la etapa neonatal pueden predecir diferentes disfunciones en el desarrollo neuromotor y cognitivo¹²⁻¹⁵. Los exámenes neurológicos como Amiel-Tison y Dubowitz-Dubowitz durante el período neonatal se relacionan con la evolución neurológica en recién nacidos de riesgo^{16,17}.

Los antecedentes del embarazo y del parto, así como la morbilidad en el período neonatal, están asociados a alteraciones en el resultado neurológico a corto y largo plazo^{18,19}.

El objetivo de este estudio fue analizar el valor de predicción del examen neurológico y la ecografía cerebral a término sobre el resultado neuromotor y el desarrollo cognitivo a los 12 meses en la población de recién nacidos de alto riesgo de la UCIN del Hospital Zonal Bariloche. Asimismo,

buscamos evaluar la asociación entre factores perinatales y maternos con la evolución neurológica a los 12 meses.

Población y métodos

El presente es un estudio observacional, prospectivo. Se incluyeron todos los recién nacidos admitidos en la UCIN del Hospital Zonal Bariloche con riesgo neurológico, nacidos entre agosto de 2009 y junio de 2012.

Se consideró riesgo de daño neurológico a la edad gestacional ≤ 32 semanas, peso al nacer ≤ 1.500 g, signos anormales en el examen neurológico en los primeros días de vida, independientemente de la edad gestacional.

Fueron excluidos recién nacidos con anomalías cromosómicas y malformaciones congénitas.

El Hospital Zonal Bariloche es un hospital general de referencia para la zona andina de la provincia de Río Negro, Patagonia Argentina.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Zonal de Bariloche. Los padres fueron invitados a participar en el estudio durante los primeros días de internación, brindándoles información sobre el proyecto y solicitándoles su consentimiento.

Los niños fueron evaluados desde el ingreso en la UCIN hasta los 12 meses de edad corregida. La evaluación comprendió: examen neurológico, ecografía cerebral y valoración del desarrollo. El examen neurológico fue efectuado por FH por el método de Amiel-Tison^{20,21} a la semana de vida en nacidos a término y a las 40 semanas de edad gestacional en los prematuros (AT0) y a los 6 y 12 meses (AT12). La respuesta neurológica se clasificó como óptima o con anomalías: leves, moderadas o severas, según descripción para cada edad²².

La primera ecografía cerebral se realizó dentro de las 72 horas de ingreso, con seguimiento según criterio clínico. Para los análisis consideramos la primera ecografía en niños de término y a las 40 semanas en prematuros. Las imágenes fueron clasificadas por JM en normales o anormales. Se consideró anormal si presentó al menos una, de las siguientes condiciones: hemorragia intraventricular, hipercogenidad periventricular: signos inespecíficos de edema, leucomalacia periventricular quística y ecoluscencias.

La evaluación del desarrollo fue realizada a los 12 meses por FH mediante la prueba Clinical Adaptive Test Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale, CAT-CLAMS^{23,24} que comprende la evaluación de la capacidad de resolución de problemas (CAT) y el desarrollo del lenguaje (CLAMS). Estas pruebas se resumen en un coeficiente que categoriza el desarrollo del niño en normal, de riesgo y retraso^{23,24}.

Los factores perinatales de riesgo considerados fueron peso al nacer < 1000 g, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, displasia broncopulmonar, sepsis, convulsiones y no uso de esteroides prenatales en prematuros menores de 35 semanas. Los factores maternos fueron madre adolescente (≤ 19 años), nivel educativo máximo primario, presencia de preeclampsia y de corioamnionitis.

Se estudió la relación entre las observaciones del período neonatal (AT0, ecografía cerebral, antecedentes maternos y factores de riesgo perinatales) con los resultados del examen de Amiel-Tison y la prueba de CAT-CLAMS a los 12 meses. Para los fines del análisis de los resultados, agrupamos AT12 en

dos categorías: normal (óptimo y anomalía leve) y anormal (anomalías moderada y severa). Leve implica una desviación sutil de la normalidad, mientras que moderada y severa implican algún grado de disfuncionalidad a los 12 meses²².

La ecografía cerebral se agrupó en normal o anormal y la prueba CAT-CLAMS como respuesta normal o anormal (coeficiente < 85).

La relación de factores perinatales y maternos con la evolución a los 12 meses se evaluó utilizando modelos de regresión logística con variables respuesta: AT12 anormal y CAT-CLAMS anormal. Se informan las razones de posibilidades (odds ratio) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

La asociación del examen de Amiel-Tison y de la ecografía a término con los resultados de las pruebas a los 12 meses se estudió calculando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico R 3.0.1²⁵.

Resultados

Se incorporaron al estudio 89 recién nacidos. Antes de cumplir 12 meses, 10 fallecieron y 9 abandonaron el seguimiento. Setenta niños completaron el estudio de los cuales el 78,6% fueron prematuros y el 21,4% fueron de término.

La mediana de la edad gestacional de los fallecidos fue 26 semanas (rango: 24 a 35 semanas) y la del peso al nacer 885 g (rango: 480g-2.500 g). El 70,0% de los fallecidos pesaron menos de 1.000 g. A todos los fallecidos se les realizó al menos una ecografía, el 80% de estas fueron anormales.

No se encontraron diferencias en cuanto al nivel educativo de la madre, madre adolescente, sexo, nacimiento en el hospital y uso de esteroides prenatales entre los recién nacidos fallecidos y los que completaron el seguimiento.

Abandonaron el seguimiento 9 niños (10%). No hubo diferencias significativas en cuanto a las características maternas y del recién nacido, la incidencia de examen neurológico a término anormal y la incidencia de ecografías anormales entre los que abandonaron y los que completaron el seguimiento (tabla 1). La mediana de edad gestacional fue 34 semanas (rango: 26 a 41 semanas) en los que abandonaron; mientras que la de los que completaron el seguimiento fue 32 semanas (rango 26 a 43 semanas); diferencia no significativa $p = 0,530$ Wilcoxon.

Los factores perinatales, al ser considerados de manera individual no mostraron asociación con el resultado neuromotor a los 12 meses. Sin embargo, la presencia de anomalías moderadas o severas en la respuesta neurológica es 5,4 (IC 95%: 1,3-22,1) veces más frecuente entre los niños con tres o más factores perinatales de riesgo que entre aquellos con menos de tres factores. También se observó desarrollo anormal a los 12 meses 3,5 (IC 95%: 1,0-12,6) veces más frecuentemente entre niños con tres o más factores de riesgo. No se encontró asociación significativa entre los antecedentes maternos y resultados a los 12 meses.

Las figuras 1 y 2 ilustran la trayectoria de los 70 niños que completaron el seguimiento. De los 58 recién nacidos con AT0 óptimo/leve, 54 tuvieron AT12 óptimo/leve y 4 tuvieron AT12 anormal., mientras que de los 12 niños con AT0 moderado/severo, 6 evolucionaron a óptimo/leve y

Tabla 1 Características de recién nacidos que completaron el seguimiento y de aquellos que lo abandonaron

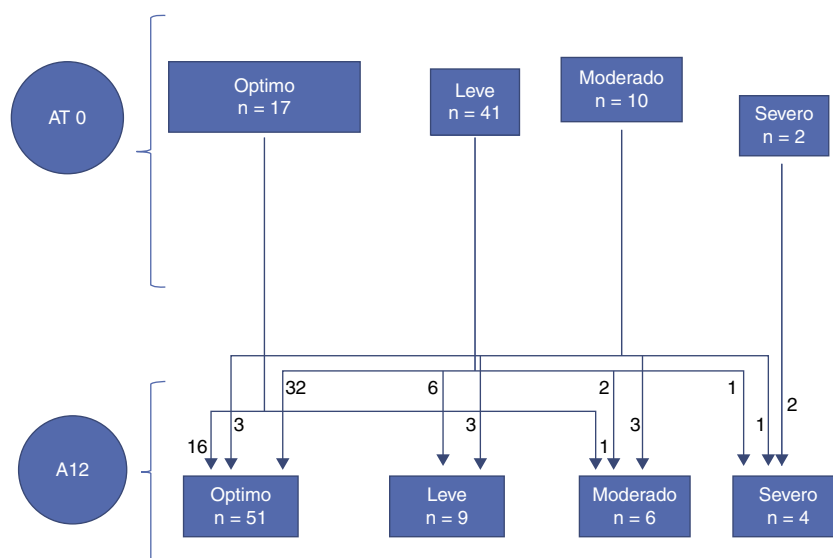
Característica	Seguimiento		P
	Completa (N=70) n (%)	Abandona (N=9) n (%)	
Máximo nivel instrucción madre primario completo	39 (55,7)	6 (66,7)	0,789
Madre adolescente	20 (28,6)	2 (22,2)	0,996
No nació en Hospital Zonal Bariloche	16 (22,9)	1 (11,1)	0,707
Sexo masculino	37 (52,9)	6 (66,7)	0,669
Peso al nacer			0,502
640 a 1.000g	10 (14,3)	2 (22,2)	
1001 a 1.500	22 (31,4)	1 (11,1)	
1501 a 2.500	19 (27,1)	2 (22,2)	
2501 a 4.300	19 (27,1)	4 (44,4)	
No usó esteroides prenatales*	19 (38,0)	2 (40,0)	1,000
Amiel-Tison a término moderado o severo	12 (17,1)	3 (33,3)	0,475
Ecografía a término	29 (41,4)	3 (33,3)	0,916

Distribución porcentual de las características de la madre y del recién nacido en el grupo que completó y en el que abandonó el seguimiento y p-valor de la comparación.

* Solo se consideraron recién nacidos con edad gestacional <35 semanas N=50 completaron, N=5 abandonaron el seguimiento.

4 persistieron en grupo moderado/severo a los 12 meses (fig. 1). Se observa que en la valoración del desarrollo a los 12 meses, 8 de los 58 con AT0 óptimo/leve presentaron un coeficiente de desarrollo anormal, y de los 12 con AT0 moderado/severo 8 mostraron coeficiente de desarrollo normal (fig. 2).

La tabla 2 y la tabla 3 muestran la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las dos evaluaciones a término, en relación al resultado del examen neurológico y la prueba de desarrollo a los 12 meses, respectivamente. La sensibilidad de AT0 en relación a la respuesta neurológica a los 12 meses es el porcentaje de



AT0: examen de Amiel-Tison a la semana de vida o a las 40 semanas en prematuros
AT12: examen de Amiel-Tison a los 12 meses

Figura 1 Evolución del resultado del examen neurológico de Amiel-Tison neonatal hasta los 12 meses. AT0: examen de Amiel-Tison a la semana de vida o a las 40 semanas en prematuros; AT12: examen de Amiel-Tison a los 12 meses.

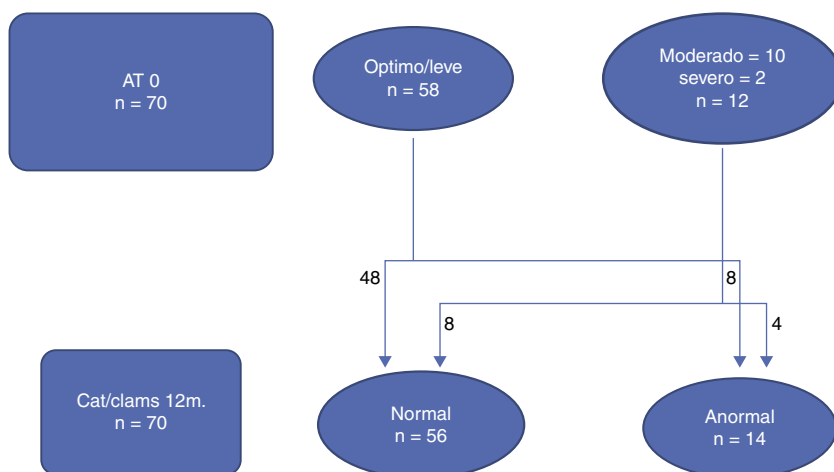


Figura 2 Examen neurológico neonatal y resultados de la prueba CAT-CLAMS a los 12 meses.

AT0: examen de Amiel-Tison a la semana de vida o a las 40 semanas en prematuros;
 CAT-CLAMS: Clinical Adaptive Test Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale.

niños con AT12 anormal que presentó AT0 anormal, mientras que la especificidad es el porcentaje de niños con AT12 normal que tuvo AT0 normal. También se muestra la asociación entre los resultados del examen neurológico a los 6 meses y el AT12.

La sensibilidad de AT0 y la ecografía cerebral son bajas tanto para el resultado del examen neurológico como para la prueba de desarrollo a los 12 meses. Sin embargo, del total de los niños con AT0 normal, 93% (IC 95%: 83-98%) tuvo un resultado neurológico normal y 86% (IC 95%: 75-94%) un desarrollo normal a los 12 meses. De los niños con ecografía normal, un 90% (IC 95%: 77-97%) presentó resultado neurológico normal y 81% (IC 95%: 65-91%) desarrollo normal a los 12 meses. El valor predictivo positivo de la ecografía fue bajo

(21%); sin embargo, de los 8 niños con ecografía a término de alto riesgo 75% presentó resultado neurológico anormal a los 12 meses.

Se observó un aumento de la especificidad si al menos una de las dos (ecografía o examen neurológico) fue normal (tablas 2 y 3).

Discusión

Este estudio evaluó la predictibilidad del neurodesarrollo a los 12 meses en base a la ecografía cerebral y el examen neurológico en recién nacidos de riesgo admitidos en la UCIN del Hospital Zonal Bariloche.

Tabla 2 Predictibilidad del resultado neurológico a los 12 meses de edad corregida en base al examen neurológico y a la ecografía a término

Método	Sn (IC 95%)	Es (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
AT0	60,0 (26,2; 87,8)	90,0 (79,5; 96,2)	50,0 (21,1; 78,9)	93,1 (83,3; 98,1)
AT6	80,0 (44,4; 97,5)	91,7 (81,6; 97,2)	61,5 (31,6; 86,1)	96,5 (87,9; 99,6)
Ecografía	60,0 (26,2; 87,8)	61,7 (48,2; 73,9)	20,7 (8,0; 39,7)	90,2 (76,9; 97,3)
AT0 o ecografía	60,0 (26,2; 87,8)	95,0 (86,1; 99,0)	66,7 (29,9; 92,5)	93,4 (84,1; 98,2)

AT0: examen de Amiel-Tison a término; AT0 o ecografía: normal si al menos uno de los dos es normal; AT6: examen de Amiel-Tison a los 6 meses de edad corregida; Es: especificidad; N: 70; Sn: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo;

Tabla 3 Predictibilidad del desarrollo cognitivo a los 12 meses de edad corregida en base al examen neurológico y a la ecografía a término

Método	Sn (IC 95%)	Es (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
AT0	33,3 (9,9; 65,1)	86,2 (74,6; 93,9)	33,3 (9,9; 65,1)	86,2 (74,6; 93,9)
AT6	50,0 (21,1; 78,9)	87,9 (76,7; 95,0)	46,2 (19,2; 74,9)	89,5 (78,5; 96,0)
Ecografía	33,3 (9,9; 65,1)	56,9 (43,2; 69,8)	13,8 (3,9; 31,7)	80,5 (65,1; 91,2)
AT0 o ecografía	25,0 (5,5; 57,2)	89,7 (78,8; 96,1)	33,3 (7,5; 70,1)	85,2 (73,8; 93,0)

AT0: examen de Amiel-Tison a término; AT0 o ecografía: normal si al menos uno de los dos es normal; AT6: examen de Amiel-Tison a los 6 meses de edad corregida; Es: especificidad; N: 70; Sn: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Hasta lo que sabemos, no hay estudios que analicen la predicción de la evolución neurológica a los 12 meses en recién nacidos de alto riesgo en hospitales generales de Argentina.

El examen neurológico a término tuvo una baja sensibilidad para predecir neurodesarrollo a los 12 meses. Sin embargo, de los recién nacidos con examen neurológico normal, un 93% presentó resultado neurológico y un 86% desarrollo cognitivo normal a los 12 meses. Resultados similares fueron obtenidos por otros autores en diversas poblaciones de neonatos de riesgo^{16,17,26}. El examen de Amiel-Tison a término fue mejor predictor del resultado neurológico que del desarrollo a los 12 meses¹⁷. Paro-Panjan et al.²⁷ encontraron que el resultado del AT en la etapa neonatal normal no tiene buena correlación con el desarrollo a los 2 y 3 años.

La ecografía neonatal, tuvo baja sensibilidad para predecir tanto el resultado neurológico como el desarrollo al año, 60 y 33% respectivamente. Esto ha sido observado también en otros estudios^{12,15,26}. De los niños con ecografía normal el 90% tuvo resultado neurológico normal y el 81% desarrollo normal a los 12 meses (valor predictivo negativo). Kuban et al.¹⁵ evaluaron la ecografía neonatal como herramienta de predicción de parálisis cerebral en niños prematuros y obtuvieron una sensibilidad del 32% en presencia de ventriculomegalia y 38% con ecolucencias. El valor predictivo negativo y la especificidad fueron superiores al 92%. O'Shea et al.¹², en la misma población estudiaron la ecografía neonatal en relación al desarrollo a los 2 años. La presencia de ventriculomegalia tuvo una sensibilidad de 17% tanto para el desarrollo psicomotor como para el mental; mientras que el valor predictivo negativo estuvo entre 70 y 80% para los dos resultados.

Para evaluar el desarrollo, se utilizó la prueba CAT-CLAMS. Si bien la prueba de Bayley es la usualmente utilizada para la evaluación del desarrollo cognitivo infantil en la primera infancia, el CAT-CLAMS es más accesible por su sencillez de implementación para ser utilizado en un hospital regional que no cuenta con personal certificado para aplicar la prueba de Bayley. Hay una alta correlación entre CAT-CLAMS y Bayley II para la detección de alteraciones en el desarrollo a los 12 meses en niños con riesgo o retraso del desarrollo²⁸.

No se encontró asociación entre la ocurrencia individual de los factores perinatales y maternos estudiados y el neurodesarrollo a los 12 meses. Algunos estudios afirman, que es el número o la combinación de factores de riesgo el mejor determinante del resultado²⁹⁻³¹. En nuestro estudio, los neonatos con 3 o más factores de riesgo perinatales tuvieron 5,4 más posibilidades de respuesta neurológica anormal y 3,5 más posibilidades de desarrollo anormal a los 12 meses que aquellos que tenían menor número de factores.

Existe evidencia de los beneficios de la intervención temprana en la evolución a corto y mediano plazo especialmente en niños de bajo nivel socioeconómico³². Nuestra población es predominantemente de nivel socioeconómico bajo. El nivel educativo máximo de 56% de las madres fue primario completo y 29% de ellas eran adolescentes.

La principal limitación de este estudio es el reducido número de pacientes. La cohorte se compone de niños con riesgo neurológico, independientemente de su edad

gestacional que representan la población de recién nacidos internados en la UCIN de un hospital regional¹⁸. Por otro lado, propone la utilización de dos herramientas para evaluar el cerebro de los recién nacidos de alto riesgo, con un alto valor predictivo negativo y disponibles en cualquier UCIN de complejidad intermedia. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y que contemplen el seguimiento hasta la edad escolar y la adolescencia, ya que muchos problemas en el neurodesarrollo no tienen manifestación hasta edades más avanzadas^{6,7}.

Los resultados del estudio indican que la ecografía cerebral y el examen neurológico de Amiel-Tison a término normales, predicen un resultado neurológico normal a los 12 meses. Sin embargo, si estos son anormales, el pronóstico es incierto y estudios complementarios como la resonancia magnética nuclear no han demostrado ser eficientes³³. La suma de factores de riesgo perinatales debería tomarse en cuenta en relación al pronóstico, por lo menos a corto plazo. Para los recién nacidos de riesgo en hospitales regionales, el seguimiento continuo y a largo plazo es irremplazable para implementar intervenciones tempranas y evaluar los resultados neurológicos más tardíos.

Financiación

Esta investigación fue parcialmente financiada por la Universidad Nacional del Comahue. Subsidio de la Secretaría de Investigación B188.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Milligan D. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95:F234-40.
2. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff A, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005;115:997-1003.
3. De Sarasqueta P. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y prematuridad en la Argentina: análisis de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104:153-8.
4. Barros F, Victora C, Barros A, Santos I, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet.* 2005;365:847-54.
5. De Sarasqueta P. Mortalidad neonatal y posneonatal en recién nacidos de peso menor a 2.500 g en la República Argentina (1991-1997). *Arch Argent Pediatr.* 2001;99:59-61.
6. Follow-up care of high-risk infants. *Pediatrics.* 2004;114:1377-97.
7. Aylward G. Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ score. *MRDD Research Reviews.* 2002;8:234-40.
8. Holt R, Mikati M. Care for child development: basic science rationale and effects of interventions. *Pediatr Neurol.* 2011;44:239-53.
9. Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:241-8.
10. Guralnick M. Preventive interventions for preterm children: effectiveness and Developmental Mechanisms. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33:352-64.

11. Orton J, Spittle A, Doyle L, Anderson P, Boyd R. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review. *Dev Med Ch Neurol.* 2009;51:851-9.
12. O'Shea T, Kuban K, Allred E, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delay at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics.* 2008;122:e662-9.
13. 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;144:815-20.
14. Leijser L, de Vries L, Cowan F. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev.* 2006;82:827-35.
15. Kuban K, Allred E, O'Seha T, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Cranial ultrasound lesions in the NICU predict cerebral palsy at age 2 years in children born at extremely low gestational age. *J Child Neurol.* 2009;24.
16. Amess P, McFerran C, Khan Y, Rabe H. Early prediction of neurological outcome by term neurological examination and cranial ultrasound in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2009;98:448-53.
17. Paro-Panjan D, Neubauer D, Kodric J, Bratanic B. Amiel-Tison neurological assessment at term age: clinical application, correlation with other methods, and outcome at 12 to 15 months. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:19-26.
18. Himpens E, Oostra A, Franki I, Vansteelandt S, Vanhaesebrouck P, Van den Broeck C. Predictability of cerebral palsy in a high-risk NICU population. *Early Hum Dev.* 2010;86:413-7.
19. Alegría A, Pittaluga E, Mena P, Schlack L, Diaz M, Vergara M, et al. Evolución neurosensorial en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento a los 2 años de edad corregida. *Rev Chil Pediatr.* 2002;73:348-56.
20. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol.* 2002;27:196-212.
21. Gosselin J, Gahagan S, Amiel-Tison C. The Amiel Tison neurological assessment at term: conceptual and methodological continuity in the course of follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11:34-51.
22. S. AmielTisson F. C, S. Gosselin F.J. Neurological development from birth to 6. Guide for examination and evaluation. 2 nd ed.: Baltimore; 2001.
23. Capute A, Accardo P. The infant neurodevelopmental assessment: a clinical interpretative manual for CAT-CLAMS in the first two years of life, part 1. *Curr Probl Pediatr.* 1996;26:238-57.
24. Visintainer P, Leppert M, Bennett A, Accardo P. Standardization of the Capute Scales: methods and results. *J Child Neurol.* 2004;19:967-72.
25. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R foundation for statistical computing; 2012. Report No.: 3-900051-07-0.
26. Mello R, Dutra M, Silva K, JMA L. Valores de predição da avaliação neurológica e ultra-sonográfica cerebral neonatal em relação ao desenvolvimento de prematuros de muito baixo peso. *Rev Saúde Pública.* 1998;32:420-9.
27. Paro-Panjan D, Neubauer D. Association between neurological signs and developmental outcome: pilot results in preterm group. *Croat Med J.* 2009;50:345-50.
28. Kube D, Wilson W, Petersen M, Palmer F. Its use in detecting early childhood cognitive impairment. *Pediatric Neurology.* 2000;23:208-14.
29. Sameroff A, Seifer R, Barocas R, Zax M, Greenspan S. Intelligence quotient scores of 4-year-old children: social-environment risk factors. *Pediatrics.* 1987;79:343-50.
30. Stevens G. Gradient in the health status and developmental risks of young children: the combined influences of multiple social risk factors. *Matern Child Health J.* 2006;10:187-99.
31. Trautmann P, González C, Sabulsky J. Efecto de la acumulación de factores de riesgo sobre la presencia de conductas problemáticas. Evaluación de una cohorte de niños de cuatro años de la ciudad de Córdoba, Argentina. *Estudio CLACYD. Perinatol Reprod Hum.* 2001;15:245-53.
32. Campbell F, Ramey C. Effects of early intervention on intellectual and academic achievement: a follow-up study of children from low-income families. *Child Dev.* 1994;65:684-98.
33. Damman O, Levington A. Neuroimaging and the prediction of outcomes in preterm infants. *NEJM.* 2006;355:727-9.