

# SEGUIMIENTO AL DESARROLLO MOTOR EN NIÑOS CON FACTORES DE RIESGO NEUROLÓGICO Y PESO MENOR A 1.500 GRAMOS EN EL PROGRAMA MADRE CANGURO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL (HUCSR) EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2009 A ABRIL DE 2012.

**Autores:** Javier Alexander Brito Moreno, MD<sup>a</sup>, María del Pilar Perdomo Fonseca, MD<sup>b</sup>, Nury Isabel Mancilla, MD<sup>c</sup>, Gloria Sánchez, MD<sup>d</sup>.

## Palabras Claves

Bajo peso al nacer, Prematurez, Amiel Tison, INFANIB, Desenlaces en el desarrollo motor.

## Abreviaturas

PT- Pretérmino

BPEG-Bajo peso para la edad gestacional

AT- Amiel Tison

INFANIB- Infant Neurological International Battery

HIV- Hemorragia Intraventricular

LPV- Leucomalacia periventricular

IRM- Resonancia cerebral nuclear magnética

PMC- Programa madre Canguro

## INTRODUCCIÓN

Con los avances en neonatología, las nuevas técnicas de ventilación menos invasivas, la incursión del uso del surfactante, la evolución de las unidades de cuidados intensivos neonatales y la mejor cobertura en programas de maternas para la detección temprana de complicaciones perinatales, se ha logrado la reducción de la mortalidad

de los neonatos de muy bajo peso al nacer (<1500 gr). Estos avances han traído consigo el incremento de discapacidad motora, cognitiva y trastornos neuroconductuales (1)(2). Es allí donde surge la importancia de programas diseñados para el seguimiento sistemático como el Programa Madre Canguro (PMC) propuesto inicialmente por el doctor Edgar Rey Sanabria(3) en el Instituto materno infantil en Bogotá Colombia(4)(4); inicialmente como

---

<sup>a</sup> Residente de Segundo año de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá Colombia.

<sup>b</sup> Residente de Tercer año de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá Colombia.

<sup>c</sup> Médico Pediatra, especialista en Neurología Pediátrica, Neuropediatra Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá Colombia.

<sup>d</sup> Médico Pediatra, Coordinadora del Programa Madre Canguro Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá Colombia.

una alternativa al manejo intrahospitalario con el fin de disminuir infecciones nosocomiales en los pacientes con bajo peso al nacer, basado en el contacto piel a piel entre la madre y el neonato. El seguimiento se realiza mediante el diseño de pruebas estandarizadas, reproducibles, que hacen objetiva la valoración neuromotora, dichas herramientas se caracterizan por su factible aplicación, fácil interpretación y alta correlación con la clínica observada, como lo son la escala Amiel Tison (AT) y el Infant Neurological International Battery (INFANIB) entre otras. Detectando tempranamente algún tipo de anomalía logrando intervenir de manera precoz para evitar compromiso a corto mediano y largo plazo. (5). En una revisión sistemática de la literatura (6). Este método canguro ha demostrado la reducción en el riesgo de mortalidad, disminución del riesgo de sepsis, asociado mayor ganancia de peso, favoreciendo la lactancia materna comparada contra pacientes no expuestos al método. Se ha demostrado en el PMC, las intervenciones tempranas, asociado a un ambiente adecuado por parte de los padres, ha demostrado mejoría en desarrollo mental de los pacientes con muy bajo peso al nacer a los 12 meses de edad corregida(7)

Amiel Tison y colaboradores, crearon un test de valoración neuromotora en los pretérmino al lograr las 40 semanas de edad corregida, edad en la que se logra la integridad de estructuras superiores, mediante la valoración del tono activo y pasivo,

tono axial, el estado de conciencia, la arquitectura del cráneo y la presencia de reflejos primitivos, predominantemente los reflejos de tallo cerebral; así como y el tono pasivo de las extremidades (8,9). Ellison et al., describieron el INFANIB, prueba que evalúa la presencia o no de alteraciones como espasticidad, función vestibular, ángulos franceses, control y la posición de la cabeza, tronco y piernas, como parte del desarrollo motor grueso (10). Pacientes con resultados anormales o transitorios en el INFANIB, presentan un mayor riesgo de presentar parálisis cerebral o cualquier grado de discapacidad motora comparados con desenlaces normales, con la prematuridad como factor de riesgo en común entre los grupos (11).

Estudios soportan el uso eficiente de estos test neuromotores con una alta correlación entre los hallazgos anormales o subóptimos para la realización de la prueba al término, el déficit severo en el examen neurológico a la edad de 12-15 meses y la correlación con lesiones en la ecografía transfontanelar y en el monitoreo de la función cerebral (9).

Dentro de los factores de riesgo más frecuentemente relacionados con el desarrollo inadecuado de las funciones encefálicas y alteraciones en el desarrollo neurológico, se encuentran: la prematuridad, la asfixia peri o neonatal, la hiperbilirrubinemia y la hemorragia del sistema nervioso central.

En Colombia existen varios estudios de seguimiento neurológico en pacientes con peso muy bajo al nacer, El Hospital Universitario Clínica San Rafael cuenta con un programa de seguimiento para pacientes de bajo peso y prematuros (PMC), el presente trabajo nace con la necesidad de conocer la epidemiología del grupo de mayor riesgo en la institución.

El objetivo del presente trabajo es describir el seguimiento al desarrollo motor, realizado en el programa canguro del Hospital Universitario Clínica San Rafael de los recién nacidos con peso menor a 1500 gramos y factores de riesgo neurológico adicional, mediante el uso de escalas específicas de valoración neuromotora.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Este es un estudio retrospectivo descriptivo, los datos fueron tomados de las historias clínicas de los pacientes con peso menores 1500 gramos atendidos en PMC del Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), hospital de cuarto nivel, localizado en Bogotá-Colombia. En el estudio se incluyeron 132 pacientes que ingresaron al programa en el periodo comprendido entre el primero enero de 2009 al 30 de abril de 2012, con peso inferior a mil quinientos gramos (1500 gr), independientemente de la edad gestacional y la presencia o no de factores de riesgo neurológico

asociados, a quienes se aplicó los siguientes test neuromotores en tiempos establecidos así: Amiel Tison (AT) a las 40 semanas de edad Corregida e INFANIB a los 3 - 6 - 9 -12 meses de edad corregida. Dentro de los criterios de exclusión, pacientes que no cumplieran el seguimiento neurológico a los 12 meses de edad corregida, que no tuviesen valoración neurológica mediante la aplicación de escalas o no se hubiesen realizado como mínimo una neuroimagen durante el periodo de seguimiento.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se incluyeron las siguientes variables: Prematurez, presencia de hemorragia intraventricular documentada por Ecografía de sistema nervioso central y la clasificación de Papilé (12,13), asfixia, ictericia y documentación de LPV en resonancia magnética nuclear. La recolección de los datos se realizó en formularios Office Excel®.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio mediante frecuencias y porcentajes. Posteriormente se analizó la relación entre los posibles factores de riesgo y las variables de desenlace de desarrollo neuromotor utilizando STATA 11.0®. Con este análisis se calcularon los OR e intervalos de confianza mediante regresión logística.

## **RESULTADOS**

Dentro del estudio se analizaron las historias clínicas de 132 pacientes con peso menor de 1.500 gr que

ingresaron al programa madre canguro del Hospital Universitario Clínica San Rafael, de éstas 88 pacientes cumplieron criterios de inclusión. En la muestra analizada se encontraron 51 pacientes de género femenino (57.95%). El 51.14% de los pacientes tuvo edad gestacional entre 29 a 32 semanas determinados por Ballard seguido de los pacientes mayores de 36 semanas (20.45%). El 86.36% de los pacientes presentaron peso al nacer entre 1000 y 1500 gramos. Con respecto a los factores de riesgo analizados se encontró que el 89,77% de los pacientes no presentaron asfixia, el 37,5% presentó hemorragia intraventricular, siendo la más frecuente la hemorragia Grado I-II con un 72.72%. En el 19.32% de los pacientes se documentaron hallazgos anormales en resonancia magnética compatibles con Leucomalacia Periventricular.

Con respecto a los test neuromotores de diagnóstico, el 18.18% de los pacientes carecía del Test Amiel Tison al completar las 40 semanas de edad

corregida. El 57.95% presentó un resultado anormal en la prueba. Y el 35.23% de los pacientes presentó un resultado anormal en la prueba INFANIB a los 12 meses de edad.

Surge entonces una pregunta respecto a los 72 pacientes que tenían Amiel Tison anormal y los resultados obtenidos en el INFANIB a los 3 meses de edad corregida; De los 51 pacientes que tenía AT anormal, obtuvieron un resultado normal en el INFANIB a los 3 meses un total de 25 pacientes, persistieron con anormalidad 26 pacientes, Del mismo modo llama la atención que 3 pacientes que aun teniendo un resultado normal del AT, presentaron anormalidad en el INFANIB III y de estos dos, persistieron con anormalidad a los 12 meses. Ninguno de los pacientes en mención tenía antecedentes de LVP y solo uno antecedente de HIV grado I-II. De 30 pacientes que presentaron hemorragia intraventricular se encontró anormalidad en el Amiel Tison en 25 pacientes

Tabla 1. Distribución de 88 pacientes de acuerdo a las variables del estudio.

	Número	%
<b>Genero</b>		
F	51	57,95
M	37	42,05
<b>Edad gestacional</b>		
< 28 sem	15	17,05
29-32 sem	45	51,14
33- 35 sem	10	11,36
> 36 sem	18	20,45
<b>Peso al nacer</b>		
<999	12	13,64
1000-1500 gr	76	86,36
<b>Asfixia</b>		
Si	9	10,23
No	79	89,77
<b>Hemorragia Intraventricular</b>		
Si	33	37,5
No	55	62,5
<b>Tipo de Hemorragia</b>		
I-II	24	72,72
III-IV	9	27,28

	Número	%
<b>Leucomalacia Periventricular</b>		
Si	17	19,32
No	71	80,68
<b>Ictericia</b>		
Si	80	90,91
No	8	9,09
<b>Amiel Tison</b>		
No Prueba	16	18,18
Normal	21	23,86
Anormal	51	57,95
<b>INFANIB III</b>		
Normal	53	60,23
Anormal	35	39,77
<b>INFANIB XII</b>		
Normal	57	64,77
Anormal	31	35,23

Con el fin de analizar la asociación entre los diferentes factores de riesgo y la función motora, Se realizó un análisis de regresión logística para calcular Odds Ratios (OR) e intervalos de confianza del 95%. Los resultados de este análisis se presentan en la tabla 2. Se encontró que los pacientes con hemorragia interventricular tuvieron 3 veces el riesgo de anormalidad en INFANIB realizado a los 12 meses en comparación con los pacientes sin hemorragia interventricular (OR 3.11; IC95% 1.24 – 7.76; p=0.014). Aquellos pacientes que presentaron hemorragia interventricular grado III-IV tuvieron 10

veces el riesgo de anormalidad en INFANIB a los 12 meses (OR 10.25; IC95% 1.90 – 55.24; p=0.006). La presencia de Leucomalacia en los hallazgos imagenológicos aumentó en 4 veces el riesgo de anormalidades neuromotoras a los 12 meses respecto a pacientes con imágenes normales (OR 4.67; IC95% 1.52 – 14.34; p=0.006). Los pacientes que presentaron algún grado de hemorragia intraventricular tiene 3.08 veces mayor riesgo de presentar una anormalidad en el AT. (OR 3.0; IC95% 0.98 – 9.66 p=0.083)

Con base en 72 pacientes que tenían test de Amiel Tison se encontró que el

tener un Amiel Tison anormal a las 40 semanas de edad gestacional corregida se relaciona con un riesgo 4.9 mayor de presentar un examen neurológico anormal a los 12 meses de edad corregida (OR 4.93; IC95% 1.29 – 18.84; p=0.013).

La tasa de deserción en el PMC de la Hospital Universitario Clínica San Rafael, de los pacientes con peso menor a 1500 gramos corresponde a 33.33% de este grupo de pacientes.

*Tabla 2. Asociación entre variables del estudio e INFANIB a los 12 meses de edad corregida.*

Variables	INFANIB XII		OR	IC 95%	p
	Anormal	Normal			
<b>Genero</b>					
M	17	20	2.25	1.50 - 3.38	0,074
F	14	37	1		
<b>Edad</b>					
< 28	7	8	0,91	0,23 - 3,62	0,491
29-32 sem	13	32	1,97	0,64 - 6,10	
33- 35 sem	3	7	1,87	0,36 - 9,63	
> 36 sem	8	10	1		
<b>Peso</b>					
<999	7	5	3,03	0,87 - 10,54	0,078
1000-1500 gr	24	52	1		
<b>Asfixia</b>					
Si	5	4	2,55	0,63 - 10,29	0,188
No	26	53	1		
<b>Hemorragia Intraventricular</b>					
Si	17	16	3,11	1,24 - 7,76	0,014
No	14	41	1		
<b>Tipo de Hemorragia</b>					
No tiene	14	41	1		0,242
I-II	10	14	2,09	0,76 - 5,76	
III-IV	7	2	10,25	1,90 - 55,24	
<b>Leucomalacia</b>					
Si	11	6	4,67	1,52 - 14,34	0,006
No	20	51	1		
<b>Ictericia</b>					
Si	27	53	0,51	0,12 - 2,20	0,369
No	4	4	1		
<b>Amiel Tison*</b>					
Normal	3	18	1		0,013
Anormal	23	28	4,93	1,29 - 18,84	

*\*Basado en 72 observaciones*

Tabla 3. Asociación entre Amiel Tison vs Hemorragia intraventricular

	Amiel Tison		OR	IC 95%	p val
	Anormal	Normal			
<b>Hemorragia</b>					
Si	25	5	3,08	0,98 - 9,66	0,044
No	26	16	1		
<b>Tipo de Hemorragia</b>					
No tiene	26	16	1		
I-II	17	5	2,09	0,65 - 6,78	0,206
III-IV	8	0	-		
<b>Leucoencefalomalacia</b>					
Si	13	1	6,84	0,83 - 56,14	0,076
No	38	20	1		

## DISCUSIÓN

Klebermass et al. Siguieron un cohorte de 471 pacientes prematuros menores de 32 semanas, encontrando que la mitad de los pacientes con sangrado a nivel de sistema nervioso central (SNC) desarrollaban parálisis cerebral, sin embargo si existía una diferencia entre presentar grados bajos (34%) vs. Grados altos como el tipo IV (90%) con una significancia estadística ( $p < 0.001$ ) (14). Nuestros datos revelan que existe una relación entre la anormalidad del INFANIB a los 12 meses como desenlace, la presencia de hemorragia de altos grado III y IV ( $p = 0.006$ ) y la presencia de Leucomalacia ( $p = 0.006$ ) con significancia estadística. Respecto a los sangrados bajos de bajo grado en nuestro estudio no encontramos alteraciones significativas en la ejecución del INFANIB a los 12 meses, como lo han descrito otras series (15), sin embargo Vasileiades et al. (16) demostraron mediante Resonancia Magnética que hemorragias pequeñas

(Grado I-II) presentan una disminución del volumen de la sustancia gris cortical por pérdida de atrociotos y por ende alteración de scores de neurodesarrollo a los 20 meses de edad corregida en los pacientes de muy peso bajo al nacer (17)(18). En un estudio de cohortes Neozelandés, donde se compararon los hallazgos de la sustancia blanca y gris en la resonancia magnética a las 40 semanas de edad corregida en paciente prematuros menores de 32 semanas y los desenlaces en el neurodesarrollo a dos años, se encontró una asociación significativa entre las lesiones de la sustancia blanca y las alteraciones motoras y el desarrollo de parálisis cerebral (19). En nuestro estudio se evidencia que 6 de los 88 (6.8%) pacientes que presentaban Leucomalacia Periventricular documentada por Resonancia Magnética tuvieron un resultado normal en el INFANIB a los 12 meses, lo cual fue también descrito por Imamura et al (20) en Fukushima

-Japón, donde documentaron el seguimiento realizado a 25 niños con grados variables de LPV por IRM en quienes se evaluó el neurodesarrollo (motor y cognitivo) a los 12 y 72 meses; de 16 pacientes con LPV, 11 tenían antecedente de HIV grado III o IV, sin embargo no se encontró relevancia estadística entre el grado de hemorragia y las alteraciones en el cociente de desarrollo (DQ). Comparando la severidad de tener Leucomalacia Periventricular en pacientes con peso muy bajo al nacer, se encontró que el grado 1 de LPV con el desarrollo motor y la capacidad de marcha independiente 7 de 9 pacientes lo lograron y 5 de 9 presentaron un DQ superior de 85 (valor normal) con un valor de  $p=0.005$ , comparados con los pacientes que presentaron Leucomalacia grado II.

Hüsseman et al, analizaron una cohorte de 1137 pacientes con peso muy bajo al nacer y menores de 35 semanas y examinaron la relación entre asfixia y neurodesarrollo a los 12 y 20 meses de edad corregida, encontrando que un pH bajo en gases de cordón asociado a Base exceso baja, se relacionan con mayor mortalidad y no así con alteraciones en el neurodesarrollo en las edades establecidas (21). En nuestro estudio encontramos que la asfixia neonatal definida como pH bajo en gases de cordón en el grupo de pacientes menores a 1500 gr no es un factor de riesgo estadísticamente significativo para alteraciones en el

neurodesarrollo a los 12 meses de edad corregida.

Varios estudios multicéntricos (22) (23) (24) han reportado que el género masculino tiene mayor riesgo en cuanto al compromiso neurodesarrollo en pacientes con peso extremadamente bajo al nacer. Sin embargo las causas neurobiológicas de esta asociación no están planamente explicadas. En nuestro estudio no hubo diferencia significativa de género para alteraciones en el neurodesarrollo a los 12 meses de edad gestacional corregida. De otro lado Hintz et al (25) reportan en una serie de 2553 pacientes no encontraron diferencia significativas entre géneros para alteraciones en neurodesarrollo, dado que ambos géneros comparten los mismo riesgos o efectos protectores para este desenlace. Finalmente, se atribuye el aumento del riesgo de compromiso neuromotor en la población masculina a factores biológicos no medibles.

Oh, et al(26) analizaron una cohorte de 2575 estudiando la asociación entre los picos de bilirrubina y el neurodesarrollo en los pacientes con muy peso bajo al nacer mediante el uso de la escala de Bayley II, encontrando una asociación significativa entre hiperbilirrubinemia y perdida de la audición, un índice de neurodesarrollo menor de 70 (anormal). Sin embargo una de las limitaciones de este trabajo no se tuvo en cuenta el estado clínico del paciente o el tratamiento que recibía en el momento del estudio, solo se



toman en cuenta valores aislados de bilirrubina. En nuestro estudio no hubo una asociación estadísticamente significativa entre ictericia y un INFANIB a los 12 meses anormal.

## LIMITACIONES

La muestra analizada no se considera una muestra estadísticamente significativa respecto a la población general, por el compromiso importante ponderal que presentan.

No se logra obtener una relación entre la mejoría del Test realizado a las 40 semanas y el realizado a los 3 meses y doce meses de edad corregida ya que 16 pacientes carecieron de test por condición médica o no, que impidió su ejecución (hospitalización, inasistencia a controles, fallas en la autorización por parte de las EPS, etc.)

No se realizó seguimiento con Griffiths a los 6 y 12 meses dado que por problemas administrativos durante el tiempo del estudio no se contaba con persona entrenada en la realización de esta prueba.

El seguimiento de PMC se limita al año de edad corregida, lo que impide detectar secuelas neurológicas a largo plazo, como trastornos de lenguaje, trastornos del comportamiento, trastorno de las habilidades escolares.

Una vez culmina el programa madre canguro, los paciente no continua en un programa de seguimiento de alto riesgo, lo que dificulta continuar la

evaluación neurológica a mediano y largo plazo.

## CONCLUSIONES

El seguimiento en el programa madre canguro y la intervención temprana en este grupo de pacientes, mejoran los ítems de neurodesarrollo permitiendo disminuir el grado en el compromiso neurológico motor.

La hemorragia intraventricular en este grupo de pacientes es el factor de riesgo más importante para compromiso neurológico motor a los 12 meses de edad corregida. Y a tener entre mayor sea el grado de hemorragia más repercusiones; Sin embargo hay que tener en cuenta que en este grupo de pacientes la etiología del compromiso neurológico es multifactorial y no se puede asociar a una sola causa.

El seguimiento de los pacientes de este grupo de edad por neurología debe ser permanente dado que estas escalas miden el desarrollo motor, y de acuerdo a la literatura, este grupo de pacientes presenta trastornos neurocognitivos y de las habilidades escolares a edades más avanzadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. BMJ [Internet]. 2004 Sep 18 [cited 2013 Oct 14];329(7467):675–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=517653&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the

- premature infant. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Jun [cited 2013 Sep 17];56(3):631–46, Table of Contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501696>
3. Rey E MH. Manejo Racional del prematuro. *Univ Nac.* 1983;51:137.
4. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK. NIH Public Access. 2009;162(8):748–55.
5. Charpak Nathalie, Ruiz Juan Gabrile AMI. Lineamientos Tecnicos para la implementación de programas madre canguro en Colombia. Minist la porteccción Soc. 2009;
6. Conde-Agudelo A. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. ... *Database Syst Rev* [Internet]. 2003 [cited 2014 Jan 30];(3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002771/pdf/standard>
7. Tessier R, Cristo MB, Velez S, Giron M, Nadeau L, Figueroa de Calume Z, et al. Kangaroo Mother Care: A method for protecting high-risk low-birth-weight and premature infants against developmental delay. *Infant Behav Dev* [Internet]. 2003 Aug [cited 2014 Jan 29];26(3):384–97. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163638303000377>
8. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2013 Oct 15];27(3):196–212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393130>
9. 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* [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Oct 15];47(1):19–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15686285>
10. Ellison PH, Horn JL, Browning CA. Construction of an Infant Neurological International Battery (Infanib) for the assessment of neurological integrity in infancy. *Phys Ther* [Internet]. 1985 Sep [cited 2013 Oct 15];65(9):1326–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2412245>
11. Liao W, Wen E, Li C, Chang Q, Lv K, Yang W, et al. Predicting neurodevelopmental outcomes for at-risk infants: reliability and predictive validity using a Chinese version of the INFANIB at 3, 7 and 10 months. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Oct 15];12:72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3565932&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part II. *Ann Neurol* [Internet]. 1989 Feb [cited 2013 Oct 15];25(2):109–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2645823>
13. Papile LA, Burstein J, Burstein R KH. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*.
14. Klebermass-Schrehof K, Czaba C, Olischar M, Fuiko R, Waldhoer T, Rona Z, et al. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Jan 25];28(12):2085–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914924>
15. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Jan 25];167(5):451–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460139>

16. Vasileiadis GT, Gelman N, Han VKM, Williams L-A, Mann R, Bureau Y, et al. Uncomplicated intraventricular hemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Jan 27];114(3):e367–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342899>
17. Grades H, Ivh I V, Ivh I. GRADES I-II INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN EXTREMELY LOW BIRTH. 2006;169–73.
18. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jan 23];133(1):55–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379238>
19. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Aug 17;355(7):685–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914704>
20. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, Watanabe M, Shibukawa Y, Fukuda Y, et al. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neonatol* [Internet]. Elsevier Taiwan LLC; 2013 Dec [cited 2014 Jan 28];54(6):367–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727042>
21. Hüseman D, Metze B, Walch E, Bühner C. Laboratory markers of perinatal acidosis are poor predictors of neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Oct [cited 2013 Oct 14];87(10):677–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21658869>
22. Vohr B, Wright L, Dusick A, Mele L. functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics* [Internet]. 2000 [cited 2014 Jan 28]; Available from: <http://philpapers.org/rec/WADCA>
23. García P, Feliciano LS, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S. Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1 . 500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN1500. 2014;79(5).
24. Hindmarsh GJ, O’Callaghan MJ, Mohay H a., Rogers YM. Gender differences in cognitive abilities at 2 years in ELBW infants. *Early Hum Dev* [Internet]. 2000 Dec;60(2):115–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378200001055>
25. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* [Internet]. 2006 Oct [cited 2014 Jan 28];95(10):1239–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982497>
26. Oh W, Tyson JE, Fanaroff a. a., Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ, et al. Association Between Peak Serum Bilirubin and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2013 Oct 14];112(4):773–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.112.4.773>