



“Efecto de los factores de riesgo biológico perinatales en el neurodesarrollo de los niños prematuros”

Gracias a los avances en el cuidado intensivo neonatal, los niños que nacen prematuramente, con muy bajo peso, o con otras complicaciones médicas prenatales o perinatales, tienen mayores probabilidades de supervivencia que hace años. Al haber aumentado la supervivencia de los prematuros, el número absoluto de niños con secuelas en relación con esta condición ha aumentado, convirtiéndose, en la actualidad, en el principal problema de la medicina perinatal. En este sentido, aproximadamente el 85% de los recién nacidos con peso menor de 1500 gramos sobreviven, como resultado de los avances tecnológicos y terapéuticos de los últimos años, lo que ha llevado a una mayor preocupación por su desarrollo neurológico.

Entre los supervivientes, hasta el 10% desarrollan posteriormente deficiencias neurológicas y sensoriales mayores, que incluyen alteraciones motoras, sobre todo espásticas (parálisis cerebral), y retraso mental, alteraciones visuales y auditivas, y del 50% al 60% alteraciones cognitivas, de conducta y problemas de aprendizaje.

Para poder entender mejor el porqué de esta morbilidad prevalente, es importante destacar que el problema funcional del niño prematuro es su inmadurez biológica, que le hace más vulnerable a las condiciones adversas del medio y le condiciona a posibles problemas en un futuro. Además y en función de las secuelas asociadas a la misma, las complicaciones serán mayo-



Foto cedida por el autor.

res, menores o inexistentes. Según Salmeen KE, todos los recién nacidos pueden estar en riesgo de padecer alguna lesión neurológica, pero la prematuridad es el factor de riesgo más importante, si bien el impacto a largo plazo dependerá de la edad gestacional, así como de la duración y la severidad de los factores de riesgo. En términos generales, otros autores indican que el parto prematuro se asocia a una serie de alteraciones relacionadas con el desarrollo cerebral, las cuales serán de mayor magnitud en la medida en que la edad gestacional es menor.

**LA ECOCAR-
DIOGRAFÍA
FETAL HA
HECHO EVO-
LUCIONAR
EL DIAG-
NÓSTICO**

Además y, tras el nacimiento, los niños prematuros se enfrentarán a una serie de situaciones consideradas artificiales que van a garantizar su seguridad física y de supervivencia pero no tanto su bienestar. En consecuencia, la morbilidad de los recién nacidos prematuros aumenta debido a la falta de capacidad del niño de mantener su homeostasis fisiológica (a nivel metabólico, endocrino y de mecanismos inmunológicos) de forma independiente a la de la placenta de la madre.

Precisamente, estos factores pueden desembocar en deficiencias motoras y cognitivas, ya que un porcentaje de estos niños prematuros o extremadamente prematuros desarrollarán secuelas neurológicas a largo plazo.

Hay que tener en cuenta que los procesos de mielinización y sinaptogénesis aparecen entre las semanas 26 a 28 de gestación y no terminan hasta los tres años aproximadamente. Así, el niño prematuro se encuentra en un período crítico, donde los factores ambientales pueden afectar a la organización cerebral y pueden producir alteraciones que no se harán evidentes hasta pasados unos años.

No obstante, tampoco hay que olvidarse de la neuroprotección en la actividad cerebral y en todas sus acciones. Recientes publicaciones recogen que los niños prematuros con mayor riesgo de presentar complicaciones son aquellos nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional y entre ellos, los que están en el límite de la viabilidad (23-24 semanas y menos de 500 g de peso).

En este sentido, Larroque et al también publicaron que las tasas de supervivencia se cifraban en 31% a las 24 semanas de edad gestacional, 78% a las 28 semanas de edad gestacional y 97% a las 32 semanas de edad gestacional.

La prematuridad en sí y los factores de riesgo perinatales asociados, afectan directamente al crecimiento y al desarrollo cerebral.

Teniendo en cuenta las implicaciones que el nacimiento prematuro tiene en el desarrollo del niño, se considera necesaria una revisión de las principales complicaciones asociadas al mismo.

FACTORES DE RIESGO PERINATALES Y SU INFLUENCIA EN EL NEURODESARROLLO

Para ofrecer una mejor atención globalizada al niño y a su familia, se precisa de un conocimiento amplio de las patologías y riesgos asociados que pueden estar presentes tras el parto prematuro para poner en marcha las actuaciones adecuadas, con él y con su familia, no sólo a nivel de intervención médica sino también de prevención a nivel del desarrollo evolutivo y de adaptación al medio. En esta línea, en la tabla 1 se recogen los procesos más frecuentes que puede presentar un recién nacido prematuro desde el nacimiento, durante las primeras semanas o meses de vida, hasta el momen-

Tabla 1. Factores de riesgo según los distintos sistemas orgánicos que puede presentar el niño prematuro.

RESPIRATORIO	Distrés respiratorio (Enfermedad de Membrana Hialina) Apnea del prematuro Displasia Broncopulmonar
CARDIOVASCULAR	Ductus arterioso persistente Hipotensión arterial
INFECCIOSO	Sepsis precoz y/o tardía
CEREBRAL	Hemorragia intraventricular Hidrocefalia posthemorrágica Leucomalacia periventricular
METABÓLICO	Hipo/Hiper glucemia Acidosis metabólica Hiperbilirrubinemia
DIGESTIVO	Dificultad para la nutrición Nutrición parenteral Enterocolitis necrotizante
HEMATOLÓGICO	Anemia del prematuro
OFTALMOLÓGICO	Retinopatía del prematuro
DESARROLLO	Restricción del crecimiento postnatal

to de ser dado de alta del hospital. En los niños más inmaduros es frecuente observar, en un mismo niño, varios procesos coincidiendo en el tiempo o a lo largo de su evolución hospitalaria.

Las consecuencias derivadas de la prematuridad pueden estar presentes durante toda la vida, deteriorando el funcionamiento neuroevolutivo mediante el aumento del riesgo de parálisis cerebral, alteraciones del aprendizaje, trastornos visuales y afectación de la salud física a largo plazo con un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles.

Todos estos datos apuntan que la prematuridad tiene un claro efecto sobre el desarrollo cerebral y el rendimiento del recién nacido.

En términos generales, el parto prematuro se asocia a una serie de alteraciones relacionadas con una disminución en el crecimiento cerebral y la presencia de patrones específicos de afectación, que son más pronunciados en la medida en que disminuye la edad gestacional. Así pues, es importante destacar que el parto prematuro afecta el desarrollo cerebral y las alteraciones incluyen:

- Disminución de volúmenes de las diferentes estructuras cerebrales.
- Aumento en la cantidad de líquido cefalorraquídeo, como consecuencia de un retraso en la mielinización.
- Alteración de la diferenciación neuronal.

Es importante destacar que las alteraciones cerebrales no afectan por igual las diferentes estructuras, sino que tienen un efecto regional, destacándose el lóbulo temporal y el occipital como principalmente afectados. Sin embargo, en varios estudios, en los que se incluyeron niños prematuros evaluados a la edad corregida de término y se compararon con niños nacidos a término sanos, se describe un aumento en la maduración de la sustancia blanca localizada en estructuras relacionadas con la vía visual. Este hallazgo es de vital importancia, pues parece relacionarse con el aumento de estímulos sensoriales en el recién nacido prematuro durante el cuidado intensivo neonatal, lo cual estaría implicado en una aceleración de la maduración cerebral en estructuras específicas.

En presencia de morbilidades neonatales específicas, estos patrones de afectación pueden variar afectando a estructuras cerebrales determinadas.

A continuación vamos a describir el efecto que los principales factores biológicos de riesgo perinatal tienen sobre el neurodesarrollo del niño prematuro.

1. Bajo peso al nacimiento

Los prematuros de bajo peso al nacer presentan una disminución del volumen cerebral y del cuerpo caloso y a los 7 años presentan una disminución del volumen cerebral, del volumen del cerebelo y de las estructuras

Foto cedida por el autor.



TRAS EL
NACIMIENTO
HAY
UNA SERIE
DE ADAP-
TACIONES
FISIOLÓGI-
CAS

subcorticales que persiste durante la adolescencia. Durante la etapa neonatal, cuando son comparados con niños nacidos a término y de peso adecuado para la edad gestacional, los niños prematuros pequeños presentan alteraciones en el neurocomportamiento, evidenciando dificultades en la atención, específicamente ante estímulos visuales y auditivos. En edades posteriores, se han descrito problemas relacionados con la cognición así como también hiperactividad, ansiedad y depresión.

2. Restricción del crecimiento intrauterino (CIR)

En el caso del CIR, los estudios que han incluido exclusivamente niños prematuros con este antecedente, demuestran una serie de alteraciones mucho más marcadas y significativas en diversas estructuras cerebrales. En el caso de recién nacidos prematuros con CIR evaluados durante los primeros días de vida, se ha encontrado que respecto a niños de similares características pero de peso adecuado al nacer, presentan:

- Una disminución del volumen intracraneal del 16%
- Una disminución del volumen cortical cerebral del 28%.
- Disminución del hipocampo.
- Patón discordante de formación de circunvoluciones en la corteza cerebral.

Estudios a corto plazo durante la etapa neonatal, describen problemas comportamentales en esta población que afectan de manera importante los dominios de atención y de interacción.

A la edad corregida de doce meses los dominios principalmente afectados en los niños con CIR son el dominio motor, específicamente el motor fino, el comportamiento adaptativo y el lenguaje.

Los estudios a largo plazo en niños con antecedente de CIR han mostrado la presencia de un perfil neuropsicológico específico cuando son comparados con niños con peso adecuado para la edad gestacional. Al ser comparados con niños de peso adecuado al nacer, los niños con CIR presentan menores puntajes en la evaluación cognitiva y motora.

3. Hemorragia intraventricular, Leucomalacia periventricular e Hidrocefalia posthemorrágica

La incidencia de HIV ha descendido en relación con el uso de corticoides prenatales y los progresos en el manejo postnatal de los niños más inmaduros, aunque sigue siendo la causa más importante de lesión cerebral y de secuelas neurológicas alcanzando una frecuencia

entre el 15%-45% afectando, principalmente, los niños prematuros con peso <1000 g.

Según la clasificación de Papile, que sigue utilizándose en la actualidad, se reconocen 4 grados en relación con la extensión de la hemorragia:

- **Grado 1:** hemorragia subependimaria aislada
- **Grado 2:** hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular
- **Grado 3:** hemorragia intraventricular con dilatación ventricular
- **Grado 4:** hemorragia intraventricular con extensión parenquimatosa

La extensión de la HIV se relaciona con la gravedad, con mayor incidencia de secuelas neurológicas en los grados 3 y 4.

En niños prematuros valorados a la edad corregida de término y comparados con niños a término sanos, la presencia de HIV de diferente gravedad se ha asociado a

- Incremento en la cantidad de líquido cefalorraquídeo.
- Alteraciones en el crecimiento del cerebelo.
- Disminución en el volumen de la sustancia gris cortical.

Estas alteraciones cerebrales asociadas a las HIV, también han sido asociadas con alteraciones en el neurodesarrollo posterior de los niños afectados con esta alteración durante la etapa neonatal.

Así en la década de los 90, los estudios a corto plazo, ya mostraban

- Una correlación positiva entre la HIV y el posterior desarrollo de alteraciones motoras y mentales,
- El impacto de HIV en la discapacidad visual y auditiva.

Un estudio realizado por Patra et al, halló que incluso los extremadamente prematuros de extremado bajo peso al nacer con HIV grado 1 ó 2 mostraron un resultado del desarrollo neurológico significativamente más pobre que sus iguales, con una ecografía craneal normal.

Los niños nacidos por debajo de 28 semanas de edad gestacional fueron significativamente peores en sus resultados que los que nacieron con una edad gestacional ≥ 28 semanas; además en todos los parámetros medidos, mostraban un resultado peor a medida que aumentaba el grado de hemorragia intraventricular.

La lesión de la sustancia blanca periventricular del cerebro inmaduro del prematuro, conocida como Leucomalacia periventricular (LPV), es la que ha mostrado tener una importante relación con la parálisis cerebral.

La LPV corresponde a la lesión subsecuente a un fenómeno hipoxicoisquémico. Es un concepto que incorpora un amplio espectro de lesiones y constituye una afección de gran repercusión clínica y un problema de salud pública, dado el significativo aumento en el riesgo de secuelas y morbilidad neurológica en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento y prematuros

Según los estudios ecográficos, afecta del 5 % al 10% de los recién nacidos prematuros. La localización anatómica de la LPV puede condicionar sus secuelas clínicas. Debido a la proximidad de estos infartos periventriculares a los largos tractos corticoespiniales, los déficits motores son extremadamente comunes en los niños afectados; además, se describe como la principal causa de parálisis cerebral.

También es importante indicar que las HIV del prematuro, grado 3 y 4 de Papile, desarrollan hidrocefalia secundaria en más del 50% de los casos. La hidrocefalia se produce por obstrucción de las vías habituales de reabsorción y circulación del líquido cefalorraquídeo y su peligro radica en el aumento de la presión intracraneal, que según las áreas que comprima podrá ocasionar diferentes tipos de alteraciones neurológicas.

4. Síndrome de Distrés Respiratorio, Apneas del prematuro y Displasia Broncopulmonar

El síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR) o enfermedad de membrana hialina (EMH) es la patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro.

Típicamente afecta a los recién nacidos de menos de 35 semanas de edad gestacional (EG) y es causada por déficit de surfactante, sustancia tensoactiva producida por los neumocitos tipo II que recubre los alvéolos. Su

incidencia aumenta inversamente respecto a la edad de gestación de manera que afecta al 60% de los menores de 28 semanas de edad gestacional y a menos del 5% de los mayores de 34 semanas.

Clínicamente se presenta al nacimiento o poco tiempo después con polipnea y dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia. La hipoxemia y distintos grados de acidosis respiratoria y metabólica asociada a hipercapnia son los hallazgos gasométricos; radiológicamente aparece una imagen bilateral, más o menos homogénea, de opacificación del parénquima pulmonar con broncograma aéreo con aspecto característico de vidrio esmerilado que, en los casos más graves, lleva al llamado pulmón blanco.

A pesar de que su incidencia aumenta conforme disminuye la edad gestacional del recién nacido. La administración prenatal de glucocorticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro, la administración de surfactante endotraqueal y los sistemas de ventilación de alta frecuencia han disminuido la incidencia y la severidad del cuadro. La evolución negativa de un SDR con necesidad de soporte ventilatorio nos lleva a un diagnóstico de DBP.

La DBP sigue siendo la secuela más frecuente relacionada con los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y especialmente con aquellos con pesos extremadamente bajos (< 1000 g). Su incidencia se estima en un 10% en niños prematuros con bajo peso, elevándose en los niños de extremado bajo peso. Cerca de 2/3 de los niños que desarrollan DBP son de extremado bajo peso y su edad de gestación es inferior a 28 semanas. Clínicamente lo que caracteriza a la DBP es la dependencia prolongada del oxígeno. En un último consenso se habla de diagnóstico de DBP cuando la dependencia de oxígeno es superior a 28 días en la etapa postnatal inmediata.

Otra de las posibles complicaciones respiratorias del niño prematuro o de bajo peso es la apnea, esta se de-

Tabla 2. Incidencia y duración de la apnea de la prematuridad según peso al nacer y edad gestacional.

INCIDENCIA Y DURACIÓN DE LA APNEA DE LA PREMATURIDAD SEGÚN PESO AL NACIMIENTO Y EDAD GESTACIONAL
<p>INCIDENCIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 % de los RN con peso al nacer < 1500 g • 92 % de los RN con peso al nacer < 1250 g • 95 - 100% de los RN antes de las 28 semanas de edad gestacional <p>DURACIÓN DE LA APNEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inversamente proporcional a la edad gestacional al nacer • 65% de los nacidos antes de 28 semanas, continúan teniendo apnea a las 36 semanas de edad postmenstrual • 16% continúan con pausas de apnea a las 40 semanas de edad postmenstrual

fine como la pausa respiratoria, de 20 segundos o más, y a veces se acompaña de bradicardia. La inmadurez del centro de control respiratorio es la causa principal de la apnea y la bradicardia, aunque algunas veces los prematuros pueden presentar apnea obstructiva. En cualquiera de los casos requieren monitorización y generalmente responden rápido a la estimulación o al cambio de posición.

La apnea de la prematuridad es tanto más frecuente cuanto menor es la edad gestacional al nacimiento, y en los más inmaduros persiste generalmente después de las 34 y en ocasiones hasta después de las 40 semanas de edad postconcepcional.

La gravedad del problema respiratorio, valorado como días con soporte ventilatorio, se correlacionó de manera negativa con el volumen de los ganglios basales. Esto, puede ser interpretado como, que a mayor número de días requiriendo soporte ventilatorio mecánico menor volumen en los ganglios basales. Esto resulta de gran importancia, dado que los ganglios basales son las estructuras cerebrales de sustancia gris implicadas en procesos motores, como la regulación del tono muscular y la coordinación de movimientos; de cognición y de desórdenes psiquiátricos.

La DBP ha sido asociada con mayor incidencia de parálisis cerebral y alteraciones del neurodesarrollo.

5. Ductus Arterioso Persistente

La persistencia de la comunicación entre el sistema arterial pulmonar y la arteria aorta constituye el ductus arterioso persistente (DAP).

La frecuencia del DAP depende de la edad gestacional, días de vida y de los criterios diagnósticos utilizados, y se encuentra entre el 10% y 60%.

El DAP puede acompañarse de la necesidad en un aumento de soporte ventilatorio, uso de oxígeno adicional, aumento del riesgo de hemorragia intraventricular, enfermedad pulmonar crónica y un aumento en la mortalidad, principalmente en los niños prematuros de < 1000 g. El tratamiento del DAP depende del grado de compromiso y severidad, siendo la cirugía una de las opciones.

Si la presencia del DAP está relacionada directamente o no con alteraciones cerebrales es algo que aún no está del todo claro. Así, debe tenerse en cuenta que el DAP se acompaña de alteraciones sistémicas hemodinámicas, resultando en un incremento del flujo sanguíneo pulmonar y de una redistribución a otros órganos, particularmente al cerebro.

El tratamiento médico de esta condición incluye el uso de Indometacina y de Ibuprofeno. En el caso del uso de la Indometacina se ha reportado una disminución en los casos de daño moderado-grave de sustancia blanca a nivel cerebral. Igualmente se sugiere en los neonatos tratados con este medicamento, una disminución de la frecuencia de hemorragias intraventriculares. En el caso del tratamiento con Ibuprofeno, de manera similar, se encuentra que no se ha asociado con aumentos en el riesgo de neuropatología o de alteraciones en el desarrollo cerebral. A diferencia del tratamiento farmacológico, el tratamiento quirúrgico del DAP ha sido asociado con alteraciones en la hemodinámica cerebral, específicamente con disminución de la oxigenación cerebral, ya comprometida con la presencia del DAP.

6. Sepsis

Diferentes estudios han demostrado la asociación entre infección y procesos inflamatorios durante la vida intrauterina o neonatal y el daño cerebral, independientemente de la edad gestacional.

Los prematuros poseen un sistema inmunitario inmaduro que no es eficiente para luchar contra la mayor parte de bacterias, virus y otros organismos que pueden causar infecciones. Las manifestaciones más serias que pueden provocar dichos agentes en los prematuros son la sepsis, meningitis, neumonías e infecciones del tracto digestivo y urinario.

Al menos el 65% de los prematuros de menos de 1000 g al nacer presenta una infección durante el ingreso. Estas infecciones las puede contraer el prematuro a través de su madre o después del nacimiento a través de su piel inmadura, de los pulmones, o del tracto digestivo, los cuales no poseen las funciones inmunoprotectoras adecuadas. Niños con sepsis tienen un aumento en la incidencia de parálisis cerebral y alteraciones en la sustancia blanca.

En un estudio incluyendo 6093 neonatos menores de 1000 g de peso al nacer, se demostró que aquellos que tuvieron algún tipo de infección (corioamnionitis, sospecha de sepsis y enterocolitis necrotizante) presentaron una mayor probabilidad de tener parálisis cerebral que los niños que no habían tenido ningún episodio de infección.

Usualmente, niños con infección presentan alteración de la sustancia blanca, principalmente localizada en las áreas periventriculares frontales u occipitales (LPV). Otras estructuras cerebrales que podrían resultar afectadas, como consecuencia de procesos inflamatorios, son el cerebelo y el tronco del encéfalo, dos estructuras cerebrales, que han sido relacionadas con alteraciones posteriores en el desarrollo y específicamente con dificultades del comportamiento.

7. Enterocolitis Necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad gastrointestinal grave de causa desconocida que predominantemente afecta a niños prematuros y que habitualmente se sigue de sepsis bacteriana a partir del foco digestivo.

Teorías iniciales propusieron que la causa era multifactorial y requerían interacción de:

- Inmadurez
- Isquemia gastrointestinal
- Alimentación enteral
- Invasión bacteriana

La causa primaria de la enfermedad es desconocida. La incidencia de ECN se estima en torno al 1% a 3% recién nacidos (RN) vivos y del 1% al 7,7% de los RN ingresados en unidades neonatales.

Es una patología que afecta típicamente a prematuros, con un aumento de la incidencia en el grupo de los menores de 1500 g, así, ocurre en el 3 % de los nacidos antes de las 33 semanas de gestación y en el 7 % de los nacidos con menos de 1500 g. La aparición de ECN disminuye conforme aumenta la edad gestacional. La ECN es la causa más común de muerte en bebés que sufren cirugía. Las complicaciones en los bebés que sobreviven incluyen fallo en el desarrollo, alteraciones en la alimentación, diarrea, y obstrucción del intestino debido al síndrome del intestino delgado.

Se han definidos tres estadios de la ECN:

- *El estadio 1* se define como ECN presunta (o dudosa) y en él, el bebé muestra síntomas tales como distensión abdominal y retención de heces.
- *El estadio 2* se define como ECN propiamente dicha, y en este estadio el bebé muestra signos clínicos y síntomas claros de neumatosis en la radiografía abdominal.
- *En el estadio 3*, ECN severa, el bebé está críticamente enfermo, presenta signos clínicos de neumatosis intestinal y perforación obstaculizante del intestino.

Estudios comparativos con otros bebés muy prematuros y de bajo peso sin ECN, han mostrado la incidencia de problemas en el crecimiento y en el neurodesarrollo de los bebés con ECN.

No se han encontrado diferencias de crecimiento al comparar bebés en estadio 1 o sin complicaciones de ECN con bebés muy prematuros y de bajo peso sin ECN. Los bebés en estadios 2 y 3 de ECN tenían menor perímetro cefálico y talla a los 12 meses y menor peso entre los 12 y 20 meses que los que no tenían ECN.

Las valoraciones del neurodesarrollo realizadas en bebés muy prematuros y de bajo peso en estadio 2 y 3 de ECN y los bebés de la misma edad sin ECN a los 12 y 20 meses de edad corregida, mostraron cocientes de desarrollo significativamente inferiores en los bebés con ECN tanto a los 12 como a los 20 meses. Se observó también una incidencia mayor de retraso psicomotor severo en los bebés con ECN en estadio 3 y dificultad multiorgánica.

En la misma línea, otros autores indican que los prematuros que presentaron ECN en el periodo neonatal tienen más probabilidad de desarrollar una parálisis cerebral en el futuro.

8. Retinopatía del prematuro

La retinopatía del prematuro (ROP) es una retinopatía vasoproliferativa que se da en prematuros debido a una anomalía en la maduración de la vascularización de la retina. Puede evolucionar hacia la curación o dejar un espectro de secuelas que van desde la miopía hasta la ceguera.

Se estima que el 65% de los prematuros con peso al nacer inferior a 1250 g y el 80% de los menores de 1000 g presentan algún grado de ROP. Según la clasificación internacional, la ROP se puede presentar en 5 grados de acuerdo con su gravedad; siendo los grados 1 y 2 leves, 3 moderado y los grados 4 y 5 graves.

La etiología de la ROP es todavía desconocida y se cree que es de origen multifactorial, siendo la inmadurez el factor de riesgo más importante en todos los estudios. A pesar de la optimización del uso del oxígeno la ROP persiste, no habiéndose establecido aún una relación entre la exposición, duración y concentración de oxígeno con la aparición de la retinopatía. Otros factores relacionados han sido sepsis, apneas, hipercapnia, hipocapnia y déficit de vitamina E, entre otros. La aparición de un nivel elevado de radicales libres de oxígeno que condicionan estrés oxidativo podría ser un mecanismo de daño a la retina en desarrollo común a estos procesos.

Desde que se dispone de un tratamiento eficaz para evitar la progresión de ROP en grado 3, se considera necesario realizar exámenes oftalmológicos seriados a los niños prematuros para intentar disminuir las posibles secuelas visuales, si bien los criterios de inclusión en dichos exámenes difieren de unos centros a otros. El criterio más extendido es incluir a los niños con edad de gestación igual o inferior a 32 semanas y o peso al nacer menor o igual a 1500 g.

La mayor parte de los casos en grado 1 y 2 remiten espontáneamente, por lo que en estos casos sólo es ne-

**LA ECN
ES LA CAUSA
MÁS COMÚN
DE MUERTE EN
BEBÉS QUE
SUFREN
CIRUGÍA**

cesario realizar exploraciones seriadas para comprobar la buena evolución; pero cuando se alcanza el grado 3 se calcula que más del 50% de los casos evolucionarán a los grados 4 y 5; por lo tanto, el tratamiento está indicado en el grado 3.

En algunos estudios la ROP moderada y grave ha sido relacionada significativamente con retraso en la adquisición de la marcha y el desarrollo de parálisis cerebral.

9. Hipoglucemia

La glucosa es importante para el metabolismo energético cerebral, por ser su principal sustrato y su utilización supone la casi totalidad del consumo de oxígeno en el cerebro.

Además el cerebro es el órgano que más depende de un aporte normal de glucosa, por lo que es importante que en recién nacidos pretérmino, la glucomía se mantenga sobre 40 mg/dl ya que niveles más bajos pueden causar una hipoglucemia prolongada o recurrente, sobre todo en las primeras horas de vida, lo que puede traer como consecuencia lesiones cerebrales irreversibles, que se podrán manifestar, en un período agudo, por crisis convulsivas y posteriormente por encefalopatía y lesiones neurológicas a largo plazo.

Los prematuros y los recién nacidos pequeños para la edad gestacional son especialmente vulnerables a la hipoglucemia. Los factores que la explican tienen relación con los depósitos insuficientes de glucógeno hepático, proteínas musculares y grasa corporal que no permiten aportar los sustratos necesarios para satisfacer la necesidad de energía. Estos niños tienen un bajo peso a causa de la prematuridad o de una alteración de la transferencia placentaria de nutrientes.

Un estudio indicó daño cortical y subcortical de la sustancia blanca, del lóbulo parietal y occipital, asociado a la hipoglucemia en niños prematuros y de bajo peso.

10. Hiperbilirrubinemia

Aproximadamente el 50%-60% de neonatos presentan hiperbilirrubinemia y la mayoría de los recién nacidos desarrollan ictericia clínica después del segundo día de vida como expresión de una condición fisiológica.

La ictericia en la mayoría de los casos es benigna, pero por su potencial neurotoxicidad, debe ser monitorizada muy de cerca para identificar neonatos que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa y alteraciones neurológicas inducidas por la bilirrubina, especialmente los niños prematuros.

**MÁS DEL
50% DE
LOS CASOS
EVOLUCIO-
NARÁN A
LOS GRA-
DOS 4 Y 5**

Foto cedida por el autor.



La hiperbilirrubinemia es un problema de especial cuidado en el prematuro debido a la inmadurez de su sistema de conjugación y excreción hepático. En los recién nacidos pretérmino, el paso de bilirrubina al sistema nervioso central (SNC) puede ocurrir con cifras bastante más bajas que en el niño a término. Esto se debe a que el prematuro presenta con frecuencia condiciones para que aparezca bilirrubina libre no conjugada, es decir no unida a la albúmina sérica, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Entre estas hay que mencionar los siguientes: bajas proteínas séricas, acidosis, enfriamiento.

En este sentido, algunos autores, encontraron que los bebés con niveles moderados de hiperbilirrubinemia muestran alteraciones transitorias en las capacidades visuales, auditivas, sociointeractivas y neuromotoras. Por estas razones se trata de prevenir el problema utilizando la fototerapia preventiva precozmente, con cifras de bilirrubina bastante más bajas que las peligrosas. Estas varían según el peso y las condiciones del niño.

La bilirrubina debe controlarse diariamente en los primeros días de vida. De esta forma se puede disminuir la necesidad de exanguinotransfusión y reducir los riesgos de encefalopatía.

La encefalopatía bilirrubínica o toxicidad aguda y el kernicterus o toxicidad crónica, se usan actualmente en forma intercambiable, y se deben a la deposición de bilirrubina no conjugada en el cerebro, lo que ocasiona serias alteraciones neurológicas motoras, cognitivas y sensoriales. Las áreas del cerebro comúnmente más afectadas son los ganglios basales. Los bebés con encefalopatía bilirrubínica crónica pueden presentar atetosis, pérdida auditiva neurosensorial total o parcial, limitación de la mirada hacia arriba, displasia dental y retraso mental leve.

Hemos revisado en este apartado, los factores de riesgo perinatales o comorbilidades que junto a la prematuridad pueden provocar alteraciones neurológicas y del desarrollo cerebral a corto y largo plazo y a continuación se muestra en las tablas 3 y 4, la frecuencia de los problemas asociados con la prematuridad en diferentes estudios.

EL VALOR PRONÓSTICO DE LOS FACTORES BIOLÓGICOS DE RIESGO PARA EL SEGUIMIENTO DEL NIÑO PREMATURO

Los grados de severidad de las enfermedades y de los distintos eventos adversos acaecidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) pueden predecir los resultados del futuro desarrollo, y la fuerte correlación existente entre estas medidas y las lesiones

cerebrales han llevado a identificar a los prematuros como una población de riesgo para el desarrollo.

Por otro lado, sabemos que el diagnóstico de la mayoría de las discapacidades no se puede realizar en el tiempo neonatal, debido a que la capacidad expresiva del SNC de los recién nacidos es muy pobre e inmadura. Por esta razón, el impacto que los factores de riesgo biológico tengan sobre el desarrollo neurológico solo se podrá comprobar cuando el niño vaya madurando y activando sus capacidades pues será entonces cuando irán apareciendo las alteraciones funcionales de los órganos y sistemas afectados.

En este sentido, numerosos estudios han intentado delimitar cuáles de los factores de riesgo a los que se enfrenta un niño prematuro son realmente significativos y predictivos de su posterior desarrollo, llegando a la conclusión de que a la hora de encontrar un criterio que tenga validez predictiva, en lugar de buscar factores aislados, parece más útil tratar de encontrar un procedimiento más eficaz de estratificar el nivel de riesgo, especialmente si tenemos en cuenta que cuanto mayor es el acumulo de factores, mayor es el riesgo.

En esta línea, Guerra, en un estudio sobre la dependencia entre los factores de riesgo biológico y discapacidad, demostró que existía una evidente relación. Al aumentar el número de factores de riesgo en los niños, se eleva el número de discapacidades. El 15% de los niños con factores de riesgo tenían una deficiencia mayor y el 30%, una de carácter menor o trastorno del desarrollo.

Entre los diferentes instrumentos o criterios establecidos para clasificar el riesgo perinatal de los niños prematuros, la escala que idearon Scheiner y Sexton puede resultar de gran utilidad, pues no se centra de forma aislada en uno de los factores biológicos de riesgo.

Estos autores propusieron la aplicación del Perinatal Risk Inventory (PERI) con el fin de obtener datos del período perinatal con valor predictivo del futuro desarrollo del niño. Consta de un total de 18 factores de riesgo graduados con puntuaciones de 0 a 3 para cada uno de dichos factores. Según su análisis de correlaciones, tanto con la Escala Bayley como con la Stanford-Binet, este método de cribado parecía predecir con bastante fiabilidad el futuro desarrollo del niño de alto riesgo al nacimiento.

A partir de sus análisis establecieron una puntuación de corte para separar a los niños de alto riesgo de padecer alteraciones graves en su desarrollo, en los 10 o más puntos sobre un total máximo de 51 puntos. Richtsmeier usó esta prueba para determinar la severidad de los niños prematuros nacidos con complicaciones médicas y para disponer de una medida del riesgo biológico, al parecer con bastante buen resultado.

LA BILIRRUBINA DEBE CONTROLARSE DIARIAMENTE EN LOS PRIMEROS DÍAS DE VIDA

Zaramella et al, por su parte, realizaron un estudio longitudinal sobre 87 casos que pasaron por la UCIN al nacimiento. La finalidad de dicho estudio era conocer el factor predictivo de posteriores problemas en función de los factores de riesgo sufridos por los niños en su etapa perinatal, para lo que aplicaron el PERI. En este caso, el estudio señala que la escala, para predecir alteraciones graves en el desarrollo posterior, como pueden ser la hemiparesia o la diplejía espástica o alteraciones sensoriomotrices, habría que establecer el punto de corte del inventario no en los 10 puntos propuestos por los autores, sino en los 7 puntos, ya que de esta manera se incrementaba la sensibilidad predictiva del test.

A partir de estos datos, parece claro que la predicción del riesgo biológico debe hacerse con el instrumento que más ampliamente pueda recoger todas esas posibles variables, otorgarles un peso relativo, y, sien-

do conscientes siempre de su margen de error, tomar decisiones respecto al índice de riesgo que tiene cada niño de presentar trastornos más o menos graves en su desarrollo. A este respecto el PERI tiene elementos y justificaciones que la hacen parecer como la más adecuada. Como también resulta creíble que su mayor eficacia se centraría en la detección del riesgo de padecer alteraciones graves, más que en predecir las menores, no cabe mejor solución que la de intervenir haciendo seguimiento en todos los casos en los que el factor de riesgo o la puntuación del screening sean lo suficientemente importantes.

El seguimiento de los factores de riesgo anteriores y la aplicación del PERI en la práctica clínica diaria, nos permitirán detectar a la mayoría de los recién nacidos de riesgo neurológico y poder realizar un seguimiento más estrecho ellos.

Tabla 3: Porcentajes de Morbilidad según la edad gestacional en prematuros de muy bajo peso nacidos en NICHD Neonatal Research Network entre enero de 2003 y diciembre de 2007 y que sobrevivieron 12 horas después del nacimiento.

	22 EG N: 62	23 EG N: 496	24 EG N: 1223	25 EG N: 1426	26 EG N: 1530	27 EG N: 1811	28 EG N: 1967	Total N: 8515
SDR	95 (75-100)	98 (75-100)	98 (64-100)	97 (77-100)	94 (61-100)	90 (50-100)	86 (55-100)	93 (60-99)
DBP	85 (0-100)	73 (35-100)	69 (31-100)	55 (20-100)	44 (19-100)	34 (13-76)	23 (9-88)	42 (20-89)
DAP	55 (13-100)	54 (21-100)	60 (31-80)	55 (25-92)	48 (21-88)	42 (14-80)	32 (13-60)	46 (26-78)
HIV-III	8 (0-33)	15 (0-47)	12 (5-20)	8 (0-15)	7 (0-14)	6 (0-15)	4 (0-10)	7 (3-13)
HIV-IV	30 (0-67)	21 (0-50)	14 (0-33)	13 (3-36)	7 (0-31)	5 (1-17)	3 (0-15)	9 (4-23)
LPV	6 (0-33)	4 (0-25)	3 (0-11)	4 (0-18)	3 (0-8)	2 (0-8)	2 (0-5)	3 (1-6)
HIDROCEFALIA	4 (0-33)	3 (0-13)	3 (0-6)	3 (0-6)	2 (0-9)	2 (0-6)	1 (0-5)	2 (0-4)
ECN	5 (0-33)	12 (0-50)	15 (0-22)	13 (5-24)	9 (0-25)	10 (0-21)	8 (3-20)	11 (4-19)
ROP	57 (0-100)	48 (0-100)	42 (25-77)	25 (11-54)	14 (0-29)	7 (0-14)	3 (0-11)	16 (6-28)
RPC	92 (50-100)	91 (0-100)	85 (67-100)	83 (63-100)	79 (33-98)	76 (42-98)	73 (44-96)	79 (59-97)
SEPSIS	58 (0-100)	62 (0-86)	55 (29-74)	46 (24-67)	35 (14-53)	27 (15-52)	20 (4-36)	36 (18-51)

Tabla 4: Porcentajes de Morbilidad Neonatal en prematuros con peso M 1500 g en los hospitales españoles del grupo SEN 1500

	401-500 N=18		501-600 N=60		601-700 N=130		701-800 N=169		801-900 N=193		901-1000 N=242		1001-1100 N=259		1101-1200 N=258		1201-1300 N=298		1301-1400 N=248		1401-1500 N=471	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
EMH	15	83.3	54	90	116	89.2	141	83.9	138	71.5	185	76.8	173	66.8	142	55	132	44.3	146	42	168	35.7
NEUMOTÓRAX	2	11.1	7	12.1	9	7	16	9.5	5	2.6	10	4.1	15	5.8	4	1.6	14	4.7	12	3.4	12	2.5
HIV (III-IV)	6	37.5	15	30.6	28	25.7	27	17.8	28	16.2	26	12.4	20	8.5	12	5.2	9	3.4	13	4.2	10	2.5
ECN	2	11.1	11	19	12	9.4	19	11.2	25	13	25	10.4	23	8.9	13	5	13	4.4	6	1.7	13	2.8

En este sentido, uno de los objetivos principales de la fisioterapia en el ámbito de la Pediatría y la Atención Temprana, es la prevención de los retrasos motores y las discapacidades en los niños de riesgo, para lo cual se hace imprescindible identificar y diagnosticar, lo más precozmente posible, a aquellos bebés, que habiendo estado expuestos a factores de riesgo perinatales, sean susceptibles de presentar un retraso en su desarrollo motor o una alteración motora.

Es importante destacar que la falta de precisión de las medidas diagnósticas y predictivas, en el período neonatal, sigue impidiendo la identificación temprana de los niños que presentarán en el futuro un retraso motor. Por este motivo, es muy importante el desarrollo de sistemas de evaluación y cribado que nos permitan disminuir el número de niños seguidos innecesariamente (alta especificidad) e identificar correctamente a los neonatos de alto riesgo para el desarrollo de futuras discapacidades motoras (alta sensibilidad).

EL INVENTARIO DE RIESGO PERINATAL (PERI)

El Inventario de Riesgo Perinatal (Perinatal Risk Inventory) es un instrumento diseñado para valorar la situación neonatal, previa al alta hospitalaria del niño, y el nivel de riesgo que presenta, identificando en etapas muy precoces, la posibilidad de presencia de anomalías o patologías en el desarrollo. El PERI se aplica al informe médico de alta de la unidad neonatal. Su valor predictivo es mayor a partir de puntuaciones iguales o superiores a 10, donde el inventario proporciona una mejor combinación de sensibilidad (76%), especificidad (79%), valor de predicción positiva (47,5%) y valor de predicción negativa (92,9%). En los niños con un peso inferior a los 2500 g al nacer está demostrado que el porcentaje de sensibilidad es de 78%, el de especificidad es 79%, el valor de predicción positiva es 0,46 y el valor de predicción negativa es 0,93.

El inventario está compuesto por 18 ítems que evalúan:

1. Puntuaciones del test Apgar.
2. Naturaleza del electroencefalograma.
3. Existencia de crisis convulsivas (no metabólicas).
4. Hemorragia intracraneal.
5. Hidrocefalia.
6. Hallazgos en el SNC (no hidrocefalia ni hemorragia intracraneal).
7. Edad gestacional.
8. Peso (adecuado para la edad gestacional).
9. Rasgos dismórficos.
10. Duración de la ventilación.
11. Crecimiento cefálico (para niños pretérmino hospitalizados 6 o más semanas).

12. Crecimiento cefálico (en niños a término hospitalizados más de 3 semanas).
13. Policitemia.
14. Meningitis.
15. Hipoglucemia.
16. Infecciones congénitas.
17. Hiperbilirrubinemia.
18. Problemas médicos asociados (no del SNC).

La escala puntúa de 0 a 3 en cada una de las 18 variables, pudiendo obtenerse desde un mínimo de 0 puntos a un máximo de 51, debido a que una de las variables es específica para niños prematuros y otra para neonatos a término; por lo tanto, dependiendo de esta condición un niño solo podrá obtener la puntuación máxima en 17 de las 18 variables.

Para su interpretación clínica, los autores señalan que una puntuación total de 10 o más puntos sirve para identificar a niños con riesgo elevado de sufrir problemas en el desarrollo significativos. Pero, hay que tener en cuenta también las observaciones que, sobre la aplicación de la prueba y su interpretación clínica, hicieron otros autores.

Según las puntuaciones obtenidas en el PERI, y considerando los datos recogidos de los propios autores y de los revisores de la prueba, el criterio para determinar el nivel de riesgo es el siguiente:

- Riesgo Neonatal Bajo: de 0 a 6 puntos.
- Riesgo Neonatal Moderado: de 7 a 9 puntos.
- Riesgo Neonatal Alto: 10 o más puntos.

BIBLIOGRAFÍA

- de Kieviet JF, Zoetebier L, van Elburg RM, Vermeulen RJ, Oosterlaan J. Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(4): 313-23.
- Ment LR, Constable RT. Injury and recovery in the developing brain: evidence from functional MRI studies of prematurely born children. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3(10): 558-71.
- Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(6): 509-19.
- Leversen KT, Sommerfelt K, Ronnestad A, Kaarresen PI, Farstad T, Skranes J, Støen R, Elgen I, Rettedal S, Eide GE, Irgens LM, Markestad T. Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm. *Pediatrics.* 2011; 127(3): 630-8.
- Kinney HC, Haynes RL, Xu G, Andiman SE, Folkerth RD, Sleeper L A, Volpe JJ. Neuron deficit in

ES MUY IMPORTANTE EL DESARROLLO DE SISTEMAS DE EVALUACIÓN Y CRIBADO

the white matter and subplate in periventricular leukomalacia. *Ann Neurol.* 2012; 71(3): 397-406.

→ Salmeen KE, Jelin AC, Thiet MP. Perinatal neuroprotection. *F1000 Prime Reports.* 2014; 6 (6): 1-8.

→ Rodríguez A, Miranda MC, Castro P, Vázquez M, Blanco D. Estimulación precoz en los recién nacidos con peso al nacer entre 1000 y 1500 g ¿es siempre necesaria? *An Pediatr.* 2011; 75: 161-8.

→ Ment LR, Hirtz D, Huppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurol.* 2009; 8(11): 1042-55.

→ Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Isgum I, de Vries LS, Benders MJ. Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(1): 89-100.

→ Moore TA, Berger AM, Wilson ME. A new way of thinking about complications of prematurity. *Biol Res Nurs.* 2014; 16: 72-82.

→ Goldenberg RJ. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002; 100: 1020-37.

→ Platt MJ, Cans C, Johson A, Surman G, Torrioli MG, Kraegeloh-Mann I. Trend in cerebral palsy (>1500) or born prematurely (>32 weeks) in 16 Europe centres: a database study. *Lancet.* 2007; 369: 43-50.

→ Moliner E. Desenvolupament neurosensorial y disfuncions associades a la pematunitat. *Revista de Psicologia, Ciències de l'Educació y de l'Esport.* 2010; 26: 61-74.

→ Marret S, Foix-L'Hélias L, Ancel P, Kaminski M, Larroque B, Marcou-Labarre A, Laudénbach V. Es-til possible de protéger le cerveau de l'enfant né prématuré et de diminuer le taux de séquelles neuro-développementales? (Is it possible to protect the preterm infant brain and to decrease later neurodevelopmental disabilities). *Arch Pediatr.* 2008; 15: 32-42.

→ Villanueva-Egan LA, Contreras-Gutiérrez AK, Pichardo-Cuevas M, Rosales-Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecolog Obstet Mex.* 2008; 76: 542-8.

→ Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Bréart G, Kaminski M, EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2008; 371(9615): 813-20.

→ Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci.* 2011; 89: 417-21.

→ Narberhaus A, Segarra D, Pueyo-Benito R, Botet-Mussons F, Junqué C. Disfunciones cognitivas a largo plazo en sujetos prematuros con hemorragia intraventricular. *Rev Neurol.* 2008; 47: 57-60.

→ Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001.

→ Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Hajnal J V, Bhatia KK, Srinivasan L, Kapellou O, Aljabar P, Dyet LE, Rutherford MA, Allsop JM, Edwards AD. Early growth in brain volume is preserved in the majority of preterm infants. *Ann Neurol.* 2007; 62(2): 185-92.

→ Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK, Aljabar P, Hajnal J, Allsop JM, Rutherford MA, Edwards AD. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *Neuroimage.* 2006; 32(1): 70-8.

→ Inder TE, Warfield SK, Wang H, Huppi PS, Volpe J J. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics.* 2005; 115(2): 286-94.

→ Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, Gore JC, Duncan CC, Makuch R, Ment LR. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2003; 111(51): 939-48.

→ Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, Pavlovic M, Wang HX, Bear M, Kean MJ, Doyle LW, Egan GF, Inder TE. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain.* 2007; 130(3): 667-77.

→ Giménez M, Miranda MJ, Born AP, Nagy Z, Rosstrup E, Jernigan TL. Accelerated cerebral white matter development in preterm infants: a voxel-based morphometry study with diffusion tensor MR imaging. *Neuroimage.* 2008; 41(3): 728-34.

→ Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, Eixarch E, Arranz A, Botet F, Gratacos E. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011; 1382: 98-108.

→ Xydis V, Drougia A, Giapros V, Argyropoulou M, Andronikou S. Brain growth in preterm infants is affected by the degree of growth restriction at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(7): 673-9.

→ De Bie HM, Oostrom KJ, Boersma M, Veltman DJ, Barkhof F, Delemarre-van de Waal HA, van den Heuvel MP. Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24116.

→ Martinussen M, Flanders DW, Fischl B, Busa E, Lohaugen GC, Skranes J, Vangberg TR, Brubakk AM, Haraldseth O, Dale AM. Segmental brain volumes and cognitive and perceptual correlates in 15-year-old adolescents with low birth weight. *J Pediatr.* 2009; 155(6): 848-53.

→ Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, Padilla N, Hernández-Andrade E, Botet F, Costas-Moragas C, Gratacos E. Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics.* 2009; 124(5): 934-41.