

Caracterización neuropsicológica en niños entre seis y ocho años con antecedente de muy bajo peso al nacer y prematurez

Neuropsychological characterization in children between 6 and 8 years with very low birth weight and preterm birth / Caracterização neuropsicológica em crianças entre seis e oito anos com antecedente de muito baixo peso ao nascer e prematuro

Martha Luz Russi Navarrete¹, David Andrés Montoya Arenas²

RESUMEN

Objetivo: el esfuerzo médico y de las UCI neonatales, ha permitido preservar la vida en pacientes con menos semanas de gestación. Los principales trastornos graves asociados con muy bajo peso son: parálisis cerebral, sordera, ceguera, retraso del desarrollo, retraso mental y epilepsia. Un 50% de estos niños muestra inteligencia límite, alta incidencia de trastornos de la comunicación o del aprendizaje y fracaso escolar, así como déficit de atención con hiperactividad, déficits neuropsicológicos específicos y problemas de la conducta. En este trabajo se analizaron las características neuropsicológicas de 45 niños entre seis y ocho años con antecedente de prematurez y muy bajo peso al nacer.

Metodología: estudio observacional analítico transversal de niños nacidos entre 2005 y 2006. Se aplicaron pruebas para medir el coeficiente intelectual y las funciones mentales superiores (WISC-IV y ENI), previo consentimiento informado de los padres.

Resultados: se observa un adecuado rendimiento en cuanto a la capacidad intelectual, con mejores desempeños a mayor edad gestacional y con diferencia estadísticamente significativa en el razonamiento perceptivo. Hay desempeño por debajo de la media en los prematuros extremos en habilidades metalingüísticas, memoria visual a largo plazo, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva. Este bajo rendimiento, junto con menores puntuaciones en el CI, fue más notorio en los niños con antecedentes de sepsis y hemorragia ventricular.

Conclusiones: el antecedente de prematurez y muy bajo peso al nacer impacta de forma negativa sobre las funciones neuropsicológicas. El desempeño neuropsicológico por fuera de la media (habilidades metalingüísticas, memoria visual, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva) podría explicar problemas neuropsiquiátricos durante el crecimiento.

Palabras clave: prematuro; peso al nacer; discapacidad intelectual; pruebas neuropsicológicas.

ABSTRACT

Objective: Medical and neonatal ICU efforts have made it possible to preserve the life of patients born prematurely. The main serious disorders associated with very low birth weight are cerebral palsy, deafness, blindness, developmental delay, mental retardation, and epilepsy. Of these children, 50% show intellectual disability, a high incidence of communication or learning disabilities, academic failure, attention deficit/hyperactivity disorder, specific neuropsychological deficits, and behavioral issues. This study analyzed

Fecha de recibido:

19 de diciembre de 2015

Fecha de aprobación:

08 de abril de 2016

Forma de citar este

artículo: Russi ML, Montoya DA. Caracterización neuropsicológica en niños entre seis y ocho años con antecedente de muy bajo peso al nacer y prematurez. Med U.P.B. 2016;35(2):89-99.
DOI:10.18566/medupb.v35n2.a03

1. Médico. Magíster en Neuropsicología Universidad de San Buenaventura, sede Medellín. Médico SURA. Medellín, Colombia.
2. Psicólogo. Magíster en Neuropsicología. PhD en Psicología con Orientación en Neurociencias Cognitivas Aplicadas, Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina. Docente-investigador, Director Línea Neurociencia Social, Grupo Psicología y Neurociencia, Director de línea neurodesarrollo Gruneco, Director Maestría en Neuropsicología Universidad de San Buenaventura, sede Medellín, Colombia.

Dirección de

correspondencia: David Andrés Montoya.
Correo electrónico: davidandresma@gmail.com

the neuropsychological characteristics of 45 children between the ages of six and eight who were premature and had very low weight at birth.

Methods: Observational, cross-sectional study in children born between 2005 and 2006. Upon parents' informed consent, tests were applied to measure IQ and superior intellectual ability (WISC-IV and ENI).

Results: Adequate performance is observed regarding intellectual capacity, where better performance was observed in those with greater gestational age with statistically significant differences in perceptive reasoning. In extremely premature babies, there was below average performance in metalinguistic abilities, long-term visual memory, verbal fluency, and cognitive flexibility. This reduced performance, along with lower IQ scores, was more notorious in children with a history of sepsis and intraventricular hemorrhage.

Conclusions: Preterm birth and very low birth weight has a negative effect on neuropsychological functions. Below average neuropsychological performance (metalinguistic abilities, visual memory, verbal fluency, and cognitive flexibility) could explain neuropsychiatric problems present during growth.

Keywords: infant, premature; birth weight; intellectual disability; neuropsychological tests.

RESUMO

Objetivo: o esforço médico e das UTI neonatais, há permitido preservar a vida em pacientes com menos semanas de gestação. Os principais transtornos graves associados com muito baixo peso são: paralisia cerebral, surdez, cegueira, atraso do desenvolvimento, atraso mental e epilepsia. Um 50% destas crianças mostra inteligência limite, alta incidência de transtornos da comunicação ou da aprendizagem e fracasso escolar, assim como déficit de atenção com hiperatividade, déficits neuropsicológicos específicos e problemas de conduta. Neste trabalho se analisaram as características neuropsicológicas de 45 crianças entre seis e oito anos com antecedente de prematuridade e muito baixo peso ao nascer.

Metodologia: estudo observacional analítico transversal de crianças nascidas entre 2005 e 2006. Se aplicaram provas para medir o coeficiente intelectual e as funções mentais superiores (WISC-IV y ENI), prévio consentimento informado dos pais.

Resultados: se observa um adequado rendimento em quanto à capacidade intelectual, com melhores desempenhos a maior idade gestacional e com diferença estatisticamente significativa na razão perceptiva. Há desempenho por debaixo da média nos prematuros extremos em habilidades metalinguísticas, memória visual a longo prazo, fluidez verbal e flexibilidade cognitiva. Este baixo rendimento, junto com menores pontuações no CI, foi mais notório nas crianças com antecedentes de sepse e hemorragia ventricular.

Conclusões: o antecedente de prematuridade e muito baixo peso ao nascer impacta de forma negativa sobre as funções neuropsicológicas. O desempenho neuropsicológico por fora da média (habilidades metalinguísticas, memória visual, fluidez verbal e flexibilidade cognitiva) poderia explicar problemas neuropsiquiátricos durante o crescimento.

Palavras chave: prematuro; peso ao nascer; deficiência intelectual; provas neuropsicológicas.

INTRODUCCIÓN

Los estudios en prematuros se han centrado en evaluar las secuelas y alteraciones a corto y largo plazo de los neonatos nacidos antes de la semana 32. El límite de la viabilidad ha ido cambiando con el tiempo: en 1970 se hallaba en la semana 28, en la década de los 90 en la semana

24¹⁻⁴, actualmente, en países desarrollados como Estados Unidos, Inglaterra y España se logran supervivencias cercanas al 30% a la semana 23⁵⁻⁷. La disminución de la mortalidad en prematuros extremos ha traído nuevos escenarios: tras la aplicación de cuidados intensivos máximos, un importante grupo de pacientes presentará secuelas neurológicas y alteraciones cogni-

tivas que se van haciendo presentes durante el transcurso de su desarrollo.

En Colombia, el porcentaje de prematuros es del 8.7%, con una variación del 5.3% al 11% de acuerdo con el lugar del país y el nivel de complejidad del hospital⁸. Para Estados Unidos, en 2008, fue del 12.5%⁵. En España, se sitúa en el 8%, con incremento del 13% en los prematuros extremos⁶. Los problemas de los prematuros se relacionan con la dificultad para adaptarse a la vida extrauterina por la inmadurez orgánico-funcional y por la depresión del sistema nervioso (somnolencia exagerada, bradipsiquia, hipotonía con reflejos disminuidos e incoordinados)⁹.

Los niños con antecedente de prematurez que inician la etapa escolar tienen alteración en sus procesos mentales, déficit del rendimiento cognitivo general y en ciertas habilidades no verbales^{10,11}. En cuanto al coeficiente intelectual (CI), se destacan las dificultades en tareas visuoespaciales y visuoperceptivas manipulativas¹⁰. Posteriormente, estas dificultades no verbales se corroboran a través de la tarea de construcción con cubos de patrones complejos¹². Además, puede haber afección de habilidades verbales, entre las que destacan las dificultades para la comprensión gramatical y para la comprensión de órdenes verbales de complejidad creciente¹⁰.

Uno de los principales problemas de estos niños es la aparición de alteraciones neuropsicológicas a lo largo del desarrollo: mientras que las discapacidades mayores se identifican en los primeros años de vida, las disfunciones leves se van haciendo evidentes a lo largo del crecimiento y se manifiestan durante la edad escolar, sin que existan predictores que puedan ser identificados durante la etapa preescolar¹³.

El bajo rendimiento escolar está relacionado con numerosos factores, uno de los más importantes es el grado de prematuridad. Los niños con peso menor a 1 500 grs y menos de 32 semanas de gestación tienen mayor frecuencia de deficiencias en lectura, ortografía, matemáticas y escritura, con mayor necesidad de apoyo educativo, hiperactividad, déficit de atención y ansiedad^{5,13,14}.

A los ocho o nueve años el 40% - 45% de los niños muy prematuros está en el nivel educativo adecuado para su edad en una escuela normal, mientras que entre el 19% y el 22% está en una escuela de educación especial, 22% - 26% en un nivel inferior a su edad y 11% - 15% recibe ayuda especial en una escuela normal^{13,15}.

Otro hallazgo común es la mayor incidencia de alteraciones neurocognitivas, más déficit de atención, alteración en los procesos de codificación - almacenamiento - recuperación de la memoria, alteraciones de la percepción e inadecuado desarrollo del lenguaje. Respecto al CI se han descrito hasta dos desviaciones estándar por debajo de lo normal, cuando se comparan estos niños con los nacidos a término (especialmente en el sexo masculino)^{5,6,16}. Los déficits visuomotores y visuoperceptivos son frecuentes e

incluyen problemas en las tareas neuropsicológicas que requieren construcción con cubos, el procesamiento espacial, la memoria visual y visual-secuencial, así como la destreza manual y coordinación motora; estos problemas pueden aparecer en niños cuyos CI esté dentro de la media¹⁷. Se estima que entre un 11% y un 20% de los niños desarrolla problemas de integración perceptiva, mientras que hasta un 71% tendrá dificultades en la motricidad fina¹⁸.

Los procesos verbales más complejos como la comprensión de la sintaxis, las destrezas verbales abstractas, la fluidez verbal y el lenguaje expresivo son deficientes. Estos problemas son sutiles pero tienen vital importancia en las habilidades académicas y la vida social¹⁹. Entre el 20% y 40% de los niños con muy bajo peso al nacer tiene retraso del lenguaje receptivo²⁰. El 37.1% de los niños nacidos por debajo de la semana 32 asiste a fonoaudiología¹⁵.

En la última década se ha propuesto realizar estudios longitudinales que permiten describir a niños en edad escolar con antecedentes de prematurez y bajo peso que tienen un riesgo de presentar un espectro variable de alteraciones de conducta, de mala adaptación social, de dificultad para el aprendizaje, cuando se les compara con niños nacidos a término. No existe un consenso acerca de si el déficit cognitivo en los niños prematuros empeora, se mantiene o mejora a lo largo del tiempo. "La realidad de los resultados neonatales muestra que por lo menos en los primeros días, la neonatología es incapaz de establecer con precisión el pronóstico de estos niños, lo que constituye, sin duda, un desafío extremo"²¹.

Los estudios neuropsicológicos en Colombia son escasos y no describen claramente el procesamiento cognitivo de esta población. La mayoría de la literatura referencia al niño a término, su desarrollo en el útero y las técnicas para su manejo como neonato. Poco se ha estudiado sobre el desarrollo neurocomportamental del prematuro que debe enfrentarse a un medio extrauterino agresivo, que le exige gran esfuerzo de adaptación. En algunos casos, las exploraciones evalúan algunas funciones cognitivas generales y omite funciones concretas. Adicionalmente, sólo se reportan estudios con alcances y objetivos de análisis hasta los dos años. Lo anterior justifica la realización de un estudio que explore la relación entre los antecedentes de muy bajo peso al nacer y prematurez con el rendimiento neurocognitivo en la primera infancia. El objetivo del presente trabajo es analizar las características neuropsicológicas en niños entre seis y ocho años con antecedente de prematurez y muy bajo peso al nacer.

METODOLOGÍA

Estudio observacional analítico transversal que busca valorar posibles diferencias en el desempeño neurocognitivo

de niños entre seis y ocho años con antecedentes obstétricos adversos. A través de un muestreo por conveniencia se seleccionaron 45 niños nacidos entre 2005 y 2006 que fueran prematuros, con muy bajo peso al nacer (menor a 1 500 gr) o menores de 32 semanas y que hicieron parte del Programa canguro de la EPS Sura Medellín.

Se incluyó la población que cumpliera los siguientes criterios: pre-término menor de 32 semanas de gestación, menor de 1 500 gramos, que en el momento de la evaluación tuviera de seis a ocho años de edad y consentimiento informado, firmado por los padres. Se excluyeron los niños con retraso mental moderado/grave o con trastorno generalizado del desarrollo según criterios del DSM IVTR, y niños con malformaciones mayores que impidieran la evaluación neuropsicológica.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad de San Buenaventura y por el Comité científico de la EPS Sura.

Procedimiento

Los participantes se clasificaron en diferentes grupos para analizar las diferencias en el desempeño neurocognitivo. En un primer análisis se estratificó la muestra según el peso al nacer. En segundo lugar, se clasificaron según las complicaciones en el momento del nacimiento. Por último, se analizaron las diferencias en el rendimiento cognitivo de acuerdo con las semanas de gestación. Todos los pacientes fueron evaluados con una batería de pruebas neuropsicológicas que se explica a continuación.

Exploración neuropsicológica

El Coeficiente Intelectual se evaluó mediante la escala de inteligencia Wechsler WISC IV revisada y publicada en 2007. El rango de edad de aplicación va de seis años cumplidos a 16 años y 11 meses; se obtiene una puntuación global denominada CI total y cuatro puntajes específicos: comprensión verbal (CV), razonamiento perceptivo (RP), memoria de trabajo (MT) y velocidad de procesamiento (VP). La WISC VI compara el desempeño de un niño con el de un grupo normativo²².

Las funciones neuropsicológicas específicas se evaluaron mediante la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)²³ para niños hispano-hablantes con edades entre cinco y 16 años. Las funciones evaluadas fueron: habilidad gráfica y espacial, percepción, memoria verbal, evocación auditiva y visual, lenguaje repetitivo, expresivo y comprensivo, habilidad metalingüística, atención auditiva y visual, fluidez verbal y gráfica, flexibilidad cognitiva y planificación.

Se realizó una anamnesis con los padres y se aplicó el protocolo de valoración neuropsicológica que tuvo una

duración aproximada de tres sesiones de 45 minutos cada una por niño. Los datos fueron manejados en estricta confiabilidad.

Análisis estadístico

La descripción de las variables del estudio se realizó de acuerdo con su naturaleza y nivel de medición. Las categóricas se describen con frecuencias en términos de porcentaje y para las continuas se usaron medidas centrales (media y mediana) y de variabilidad (desviación típica y rango intercuartil). De acuerdo con el tamaño de la muestra y con la falta de normalidad de las variables continuas se eligió la prueba de H de Kruskal-Wallis. En el caso de que se encontrara diferencia significativa, se aplicó como prueba *pos hoc* la U Mann Whitney.

Se asumió un nivel de significación estadística de $p < 0.05$. Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico IBM SPSS 20.

RESULTADOS

Un poco más de la mitad de los pacientes (26 o 53.1%) estaba conformada por el sexo masculino. El 30.6% tenía seis años, el 46.9% tenía siete y el 14.3%, ocho años. La escolaridad se distribuyó así: el 6% estaba en transición, el 34.7% en primero, el 34.7% en segundo y el 8.2% en tercero de primaria. La distribución por estrato socio-económico fue: el 4.1% bajo, el 38.8% medio, el 34.7% medio alto, el 14.3% alto. Las características clínicas se describen en la Tabla 1.

Cuando se pregunta a los padres sobre la percepción que tienen del desempeño de sus hijos prematuros (tomado de la ENI), el 64.4% observa síntomas de hiperactividad, el 48.8% considera que tienen dificultades atencionales, el 37% manifestó dificultades para la adquisición de lectoescritura, el 26% reporta un desarrollo más lento que otros niños y el 22.2% refirió bajo rendimiento escolar.

Rendimiento neurocognitivo de 45 niños de seis a ocho años de edad, con antecedentes de bajo peso al nacer

En relación con el CI, según el peso al nacer, se encontró que el CI total y los índices de CV, RP, MT y VP estuvieron dentro del rango promedio en los cuatro grupos. Se notó un mejor desempeño a mayor peso al nacer; la variación estuvo entre cuatro y 14 puntos de diferencia en favor de los prematuros de 1 500 gr y más. Si se observan los resultados por los índices que componen la prueba, los niños con peso inferior a 1 250 gr

Tabla 1. Características clínicas asociadas con el embarazo y parto de 45 niños de seis a ocho años con antecedentes de prematuridad y muy bajo peso al nacer.

	Frecuencia	%
Peso al nacer (grs)		
750-1000	13	26.5
1001-1250	7	14.3
1251-1500	16	32.7
1500-2000	9	18.4
Semanas de gestación		
27-28	12	24.5
29-30	16	32.7
31-32	16	32.7
33-34	1	2
Causas de parto prematuro		
RPMO	1	2
Pre-eclampsia	10	20.4
APP	9	18.4
Gemelar	6	12.2
SFA	4	8.2
Otros	15	30.6
Complicaciones perinatales		
EMH	12	24.5
DBP	10	20.4
Hemorragia ventricular	2	4.1
Sepsis	1	2.0
Prematuridad	11	22.4
Otros	7	14.3
Ninguna	2	4.1

RPMO = Ruptura Prematura de Membranas Ovulares; APP = Amenaza de Parto Prematuro; SFA = Sufrimiento Fetal Agudo; EMH = Enfermedad de Membrana Hialina; DBP = Displasia Broncopulmonar.

presentaron más bajo desempeño en el RP que mostró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Ver Tabla 2.

En las demás variables neuropsicológicas se encontró un desempeño promedio en la mayoría de las subescalas. Sin embargo, el grupo de 750 – 1 000 gr obtuvo un rendimiento por debajo de la media en evocación visual a largo plazo, habilidades metalingüísticas y en errores perseverativos (flexibilidad cognitiva), número de categoría y fluidez verbal; con una diferencia significativa ($p < 0.05$) en estas dos últimas características. (Ver Tabla 3). Se vuelve a observar que los prematuros con peso de 1 500 gr o más obtienen mejores resultados cuando se comparan con el grupo de prematuros extremos (750 – 1 000 gr).

Para determinar el grupo en el que se estableció diferencia se realizó un análisis *post hoc* con base en los prematuros de mayor peso. En cuanto al CI, el RP mostró diferencia estadísticamente significativa del grupo de 1 001 – 1 250 gr. Los demás grupos no presentaron diferencias (Tabla 2). En cuanto a las otras variables neuropsicológicas, la fluidez verbal mostró diferencia estadísticamente significativa en el grupo de prematuros más pequeños (750 – 1 000 gramos); en la flexibilidad cognitiva (en la Tabla 3, número de categoría), la diferencia estadísticamente significativa se ubicó con los grupos de 1 001 – 1 250 gr y 1 251 – 1 500 gr.

Rendimiento neurocognitivo de 45 niños de seis a ocho años de edad, de acuerdo con las semanas de gestación

El CI, en relación con las semanas de gestación, muestra desempeños dentro de la media en la mayoría de los grupos, con muy poca variación en los índices, sin diferencia estadísticamente significativa. De todas formas, es importante notar que el único paciente del

Tabla 2. Características del Coeficiente Intelectual en niños entre seis y ocho años según peso al nacer. Las diferencias significativas se denotan en negrita.

	750-1000 n=13	1001-1250 n=7	1251-1500 n=16	1500-2000 n=9	H Kruskal-Wallis		
	Mdn (RIC)	Mdn (RIC)	Mdn (RIC)	Mdn (RIC)	c2	gl	p
CI Total	94 (75.5-105.5)	83 (73-103)	94 (88.3-108.5)	100 (93-111.5)	4.9	3	0.180
Comprensión verbal	91 (85-115)	89 (87-95)	101 (90-117.5)	103 (95-114.5)	4.2	3	0.237
Rozamiento perceptivo	91 (80-100.5)	83 (68-100)	101 (93.5-107)	103 (88-119)	8.0	3	0.047
Memoria de trabajo	97 (72-100.5)	99 (64-108)	92 (85-101.3)	99 (90.5-106.5)	1.6	3	0.668
Velocidad de procesamiento	97 (83.5-106.5)	97 (73-107)	95 (88-105.8)	107 (89.5-115)	1.9	3	0.584

Mdn = Mediana; RIC =Rango Intercuartil.

Tabla 3. Características neuropsicológicas en niños entre seis y ocho años con antecedente de prematuridad, según peso al nacer. Las diferencias significativas se denotan en negrita.

	750-1000 n=13		1001-1250 n=7		1251-1500 n=16		1500-2000 n=9		Prueba Kruskal-Wallis		
	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	c2	gl	p
Habilidad construccional	91	(56.5-94.5)	75	(9-91)	79.5	(28.8-95)	95	(56-98)	3.6	3	0.308
Habilidad gráfica	75	(16.0-87.5)	37	(2.0-84.0)	50	(37.0-75.0)	63	(12.5-91.0)	1.8	3	0.624
Percepción táctil	63	(63.0-63.0)	63	(16.0-63.0)	63	(63.0-63.0)	63	(63.0-63.0)	4.0	3	0.256
Percepción visual	75	(43.5-87.5)	37	(9.0-91.0)	75	(53.3-84.0)	75	(63.0-87.5)	2.0	3	0.572
Percepción auditiva	50	(15.5-69.0)	50	(9.0-50.0)	50	(9.0-72.0)	16	(16.0-84.0)	0.2	3	0.980
Habilidad espacial	37	(5.0-50.0)	26	(9.0-50.0)	31.5	(18.5-50.0)	37	(21.0-63.0)	1.3	3	0.723
Memoria verbal	50	(16.0-79.5)	16	(0.4-91.0)	37	(13.0-59.8)	63	(26.5-69.0)	2.2	3	0.536
Evocación auditiva	37	(16.0-73.5)	37	(0.1-63.0)	43.5	(10.8-59.8)	50	(37.0-79.5)	2.0	3	0.568
Evocación visual	16	(3.0-79.5)	16	(3.0-75.0)	56.5	(50.0-84.0)	75	(50.0-87.5)	5.7	3	0.125
Lenguaje repetitivo	75	(26.5-84.0)	75	(37.0-84.0)	63	(40.3-75.0)	84	(69.0-84.0)	3.0	3	0.399
Lenguaje expresivo	37	(12.0-75.0)	50	(5.0-75.0)	69	(18.5-89.3)	63	(31.5-79.5)	2.6	3	0.460
Lenguaje comprensivo	63	(31.5-84.0)	63	(5.0-91.0)	84	(50.0-89.3)	84	(39.5-93.0)	2.4	3	0.502
Habilidad metalingüística	5	(0.4-50.5)	16	(9.0-37.0)	26	(9.0-50.0)	37	(21.0-43.5)	5.2	3	0.158
Atención visual	63	(37.0-79.5)	63	(26.0-91.0)	43.5	(16.0-84.0)	63	(16.5-9.5)	0.2	3	0.980
Atención auditiva	75	(26.5-98.0)	50	(9.0-91.0)	75	(10.8-94.0)	95	(12.5-98.0)	1.2	3	0.743
Fluidez verbal	26	(9.0-37.0)	37	(5.0-63.0)	31.5	(10.8-63.0)	50	(43.5-83.0)	8.1	3	0.044
Fluidez gráfica	50	(12.5-63.0)	16	(9.0-50.0)	69	(26.0-89.3)	37	(16.0-73.5)	4.2	3	0.239
Errores perseverativos	26	(17.5-37.0)	26	(26.0-50.0)	26	(9.0-59.8)	50	(26.0-83.0)	4.1	3	0.253
Número de categoría	26	(26.0-63.0)	26	(16.0-37.0)	26	(5.5-65.5)	75	(37.0-84.0)	7.9	3	0.049
Respuestas perseverativas	26	(9.0-56.5)	37	(9.0-75.0)	31.5	(10.8-59.8)	26	(21.0-56.5)	0.5	3	0.919
Planificación	84	(26.0-84.0)	63	(1.0-84.0)	75	(63.0-84.0)	84	(75.0-84.0)	2.2	3	0.541

Mdn = Mediana; RIC =Rango Intercuartil.

Tabla 4. Características del Coeficiente Intelectual en niños entre seis a ocho años según las semanas de gestación.

	27-28 n=12		29-30 n=16		31-32 n=16		33-34 n=1		H Kruskal-Wallis		
	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	c2	gl	p
CI Total	94.5	(85-106.3)	87	(7 -105.5)	101.5	(92-110)	57	(57 -57)	3.2	2	0.200
Comprensión verbal	96	(89.5-119)	93	(87.5-102.5)	105	(87.5-115.3)	75	(75-75)	1	2	0.594
Razonamiento perceptivo	95	(87.5-100.8)	93	(78.5-105.5)	102	(92-112.8)	72	(72-72)	3.8	2	0.150
Memoria de trabajo	97	(89.3-104.3)	85	(68.5-99)	100.5	(87-108)	51	(51-51)	5	2	0.081
Velocidad de procesamiento	98	(85.8-112.3)	97	(76.8-106.3)	97	(88-115)	67	(67-67)	0.8	2	0.675

Mdn = Mediana; RIC =Rango Intercuartil

grupo de 33 a 34 semanas de gestación tenía antecedente de hemorragia ventricular y CI total por debajo de 70. Este resultado se debe interpretar con cuidado (Tabla 4).

En cuanto a las características neuropsicológicas, los grupos mostraron bajo rendimiento sólo en habilidades metalingüísticas y errores perseverativos, también cuando se realizó el análisis por peso al nacer.

Hubo diferencia significativa en la fluidez verbal, función a la que se le realizó la prueba *pos hoc* con referencia a los prematuros de 31-32 semanas. Los resultados arrojaron diferencia significativa entre los grupos de 27-28 y 29-30 semanas de gestación ($p < 0.05$). En el análisis clínico de estas variables, los desempeños se comportaron dentro del rango promedio y de forma homogénea con pocas variaciones, lo que hace pensar que es más sensible el análisis de los resultados cuando se toma el peso al nacer en vez de las semanas de gestación. (Tabla 5).

Rendimiento neurocognitivo de 45 niños de seis a ocho años de edad, de acuerdo con la exposición a complicaciones perinatales.

Aunque ninguno de los contrastes alcanzó diferencias estadísticas, sí pueden comentarse algunas diferencias que se aprecian entre los grupos y que pueden tener relevancia clínica.

Los prematuros con hemorragia ventricular presentaron alteraciones importantes en la pruebas: el CI fue limítrofe, con percentiles por debajo de 26 (si se considera este valor como límite normal bajo). También presentaron un mal rendimiento en habilidad espacial, memoria verbal, lenguaje expresivo, atención auditiva, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva.

Los pacientes con membrana hialina tuvieron capacidad intelectual normal y bajos percentiles (por debajo de 26) en habilidad espacial, memoria verbal, evocación au-

Tabla 5. Características neuropsicológicas en niños entre seis y ocho años con antecedente de prematuridad, según peso al nacer. Los grupos de las semanas 27-28 y 29-30 con diferencias significativas respecto al de 31-32 semanas se denotan en negrita.

	27-28 n=12		29-30 n=16		31-32 n=16		33-34 n=1		Prueba Kruskal-Wallis		
	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	Mdn	(RIC)	c2	gl	p
Habilidad construccional	91	(66-97.3)	75	(40-94)	91	(40.3-97.3)	9	(9-9)	1.1	2	0.564
Habilidad gráfica	75	(27.8-89.3)	50	(16-68.8)	63	(21.3-89.3)	0.1	(0.1-0.1)	3.5	2	0.171
Percepción táctil	63	(63-63)	63	(63-63)	63	(63-63)	63	(63-63)	3.2	2	0.203
Percepción visual	62.5	(32.5-84)	63	(37-81.8)	79.5	(66-91)	5	(5-5)	5	2	0.080
Percepción auditiva	38	(18.5-72)	50	(7.8-63)	38	(10.8-81.8)	2	(2-2)	0	2	0.994
Habilidad espacial	31.5	(7.8-50)	26	(10.8-50)	50	(18.5-63)	0.4	(0.4-0.4)	2.9	2	0.238
Memoria verbal	50	(16-81.8)	37	(6-59.8)	63	(40.3-72)	2	(2-2)	3.1	2	0.217
Evocación auditiva	43.5	(18.5-78.8)	26.5	(4.3-59.8)	50	(21.3-72)	0.1	(0.1-0.1)	2	2	0.368
Evocación visual	62.5	(7.8-84)	50	(7.8-75)	75	(50-89.3)	5	(5-5)	2.5	2	0.291
Lenguaje repetitivo	75	(53.3-84)	63	(37-75)	79.5	(50-89.3)	75	(75-75)	4.3	2	0.118
Lenguaje expresivo	56.5	(21.3-75)	43.5	(18.5-78.8)	75	(18.5-84)	16	(16-16)	0.9	2	0.641
Lenguaje comprensivo	63	(63-89.3)	73.5	(19.3-84)	79.5	(43.5-91)	37	(37-37)	0.8	2	0.685
Habilidad metalingüística	5	(2.8-23.5)	26	(6-50)	37	(16-50)	9	(9-9)	3.7	2	0.155
Atención visual	63	(40.3-81.8)	56.5	(16-84)	69	(7.5-91)	26	(26-26)	0.4	2	0.835
Atención auditiva	93	(43.5-98)	62.5	(10.8-87)	85	(10.8-98)	0.4	(0.4-0.4)	3.3	2	0.196
Fluidez verbal	37	(18.5-59.8)	16	(6-34.3)	63	(37-75)	1	(1-1)	14.9	2	0.001
Fluidez gráfica	56.5	(18.5-63)	50	(9-75)	43.5	(18.5-84)	2	(2-2)	0.3	2	0.851
Errores perseverativos	26	(26-46.8)	26	(10.8-59.8)	26	(26-59.8)	0.1	(0.1-0.1)	0.2	2	0.918
Número de categoría	31.5	(26-63)	26	(16-65.5)	37	(26-75)	0.1	(0.1-0.1)	1.6	2	0.451
Respuestas perseverativas	37	(10.8-59.8)	16	(9-63)	38	(18.5-59.8)	0.1	(0.1-0.1)	0.5	2	0.793
Planificación	84	(32-84)	63	(40.3-84)	79.5	(75-84)	0.1	(0.1-0.1)	2.7	2	0.254

Mdn = Mediana; RIC = Rango Intercuartil.

Tabla 6. Características neuropsicológicas en niños entre seis y ocho años con antecedente de prematuridad y muy bajo peso, según complicación al nacer.

	EMH n=12		DBP n=10		H. Ventricular n=2		Sepsis n=1		Prematuridad n=11		Otros n=7		Ninguno n=2						
	Mdn	RIC	Mdn	RIC	Mdn	RIC	Mdn	RIC	Mdn	RIC	Mdn	RIC	Mdn	RIC					
Cociente Intelectual																			
CI Total	94	86.8	108.3	95.5	72.3	104.7	71	57	-	83	83	83	111	96	88	103	109	107	-
Comprensión verbal	96	95	115.5	98	88	111.8	84	75	-	91	91	91	107	103	89	118	116.5	110	-
Razonamiento perceptivo	97	86.5	105.5	98.5	81.5	101.5	82.5	72	-	68	68	68	116	95	83	114	100	100	-
Memoria de trabajo	93.5	85	104.2	95	67.8	99	65	51	-	99	99	99	110	91	85	99	103.5	97	-
Velocidad de procesamiento	102	90.2	113	98	71.5	99.8	80	67	-	104	104	104	110	91	88	115	107	99	-
C. Neuropsicológicas																			
Habilidad constructiva	87.5	28.8	97.2	91	58.5	96	50	9	-	75.0	75	75	91	75	50	98	27.5	5	-
Habilidad gráfica	56.5	5.5	89.2	84	43.5	87.5	75	75	75	9	9	9	84	50	16	63	73.5	63	-
Percepción táctil	63	63	63	63	63	63	56.5	50	-	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63
Percepción visual	69	32.5	84	75	50	87.5	40	5	-	37	37	37	75	91	75	95	91	84	-
Percepción auditiva	50	10.8	50	63	26	87.5	32.5	2	-	50	50	50	84	16	5	50	55	26	-
Habilidad espacial	26	9	50	50	34.3	63	26	26	26	16	16	16	63	26	16	50	87.5	84	-
Memoria verbal	26.5	13.5	70	63	37	89.5	19.5	2	-	91	91	91	75	43.5	37	53.3	63	63	
Evocación auditiva	31.5	16	50	73.5	43.5	84	37.5	0.1	-	63	63	63	79.5	37	16	50	32	1	-
Evocación visual	50	6.3	75	50.5	13.3	92	27.5	5	-	16	16	16	84	75	50	84	72.5	50	-
Lenguaje repetitivo	69	40.3	81.8	75	50	89.5	69	63	-	84	84	84	84	75	50	84	93	91	-
Lenguaje expresivo	50	37	80	63	31.5	84	16	16	16	75	75	75	85.8	63	37	75	87.5	84	-
Lenguaje comprensivo	63	16	91	84	56.5	87.5	43.5	37	-	91	91	91	86.8	84	63	91	87.5	84	-
Habilidad metalingüística	16	5	37	37	15.5	84	29.5	9	-	16	16	16	50	37	20.8	50	55	26	-
Atención visual	63	26	84	63	33	87.5	31.5	26	-	75	75	75	91	37	9	84	66	37	-
Atención auditiva	56.5	10.8	87	95	12.3	98	9	9	9	98	98	98	98	75	37	98	98.5	98	-
Fluidez verbal	37	9	50	37	21	50	25	1	-	9	9	9	34.2	50	9	84	69	63	-
Fluidez gráfica	50	18.5	63	50	26	75	46.5	2	-	16	16	16	84	26	9	84	87	75	-
Errores perseverativos	26	16	37	26	26	63	9	9	9	26	26	26	75	37	26	50	36	9	-
Número de categoría	37	26	63	37	26	75	26	26	26	2	2	2	75	75	26	84	38.5	2	-
Respuestas Perseverativas	26	16	50	37	16	63	9	9	9	75	75	75	63	37	9	75	50	50	50
Planificación	84	50	84	84	63	84	85	85	85	85	63	63	84	75	63	84	79.5	75.0	-

EMH = Enfermedad de Membrana Hialina; DBP = Displasia Broncopulmonar; H. Ventricular = Hemorragia Ventricular; Nota. Mdn = Mediana; RIC = Rango Intercuartil. Ningún contraste mostró diferencias estadísticamente significativas.

ditiva, flexibilidad cognitiva y habilidad metalingüística. Los pacientes con displasia broncopulmonar estuvieron dentro del rango promedio (26-75 percentiles). Los que sólo cursaron con prematuridad sin complicación obtuvieron bajos desempeños en habilidad metalingüística y en flexibilidad cognitiva, procesos que aún están en consolidación.

El grupo de niños con sepsis presentó bajos desempeños en habilidad gráfica, habilidad espacial, evocación visual, habilidad metalingüística, fluidez verbal y errores perseverativos. Es importante tener en cuenta que los grupos de niños que tuvieron como complicación sepsis y hemorragia ventricular estuvieron conformados por uno y dos pacientes, respectivamente, lo que no permite hacer inferencias al respecto.

Los que tuvieron otras complicaciones obtuvieron bajos desempeños en percepción auditiva y habilidad espacial (Tabla 6).

DISCUSIÓN

En este estudio se halló que los niños entre seis y ocho años con antecedente de prematuridad y muy bajo peso al nacer tuvieron un CI en el rango medio, según la población de validación-referencia, lo que apoya los estudios de Taylor *et al.*, que estimó el CI en formas abreviadas y no vio diferencias significativas en el CI de los menores prematuros cuando los comparó con controles; aunque este autor sí evidenció déficits neuropsicológicos específicos como problemas de conducta, atención y función ejecutiva³.

Estudios realizados por Narberhaus *et al.*, encontraron en los niños prematuros valores de CI dentro del rango promedio pero menor en las diversas subescalas al compararlos con niños nacidos a término⁶, lo que coincide con el presente estudio en el que los prematuros con peso <1 000 gramos al nacer y 30 semanas de gestación obtuvieron resultados más bajos en los diferentes índices de comprensión verbal, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y razonamiento perceptivo, que es el de más baja puntuación, lo que apoya también lo observado por Olsén *et al.*, quien reporta dificultades en habilidades no verbales y destaca las de las tareas visuoespaciales y visuoperceptivas¹⁰.

Frente a las complicaciones perinatales, el grupo de hemorragia ventricular obtuvo puntajes muy por debajo de la media con CI limítrofe independiente del peso o la edad gestacional. Esto coincide con los estudios que reportan que la hemorragia ventricular se ha asociado con retraso en el desarrollo cognitivo, con necesidad de educación especial, menor desempeño académico y mayor riesgo de tener inteligencia limítrofe²⁴. Pero se distancia de los resultados de Narberhaus *et al.*, quien, en una

muestra de 16 pacientes con antecedente de hemorragia ventricular evaluados en la adolescencia, reporta que el CI está en el intervalo de la normalidad, aunque obtuvieron un rendimiento significativamente menor para el CI total, manipulativo y verbal⁶.

Las otras complicaciones como la membrana hialina y la displasia broncopulmonar, así como la prematuridad sin otra complicación no mostraron diferencias significativas en el CI, pero sí diferencias que podrían tener alguna relevancia clínica o para estudios futuros en algunos dominios neuropsicológicos como habilidad espacial, memoria verbal, habilidad metalingüística, errores y respuestas perseverativas.

El CI de los niños prematuros suele situarse en niveles normales o promedios²⁵, aunque con cinco a 15 puntos menos respecto a los nacidos a término. El buen rendimiento del CI en la etapa escolar se debe probablemente al continuo estímulo académico, a las bondades de un cerebro en desarrollo y, en buena medida, a la plasticidad neuronal que restaura y compensa las funciones mentales afectadas.

Entre los factores del buen CI a largo plazo, se encuentran la mayor escolaridad de los padres (especialmente de la madre), recibir atención especializada por equipos multidisciplinarios en los primeros años de vida, el acompañamiento, la estimulación y la intervención oportuna de las dificultades observadas. En contraposición los que sufren complicaciones perinatales con afección y daño cerebral estructural, no se benefician de estas a largo plazo²⁶.

Al analizar las variables neuropsicológicas que describen las funciones psicológicas superiores, los resultados de este estudio mostraron percentiles bajos en evocación visual, habilidad metalingüística, fluidez verbal y función ejecutiva, que han sido identificadas también por Olsén *et al.*, quienes reportan dificultades verbales entre las que destacan los problemas en la comprensión gramatical y de órdenes complejas¹⁰.

También se ha observado rendimiento pobre en fluidez verbal, memoria visual, memoria verbal y flexibilidad cognitiva⁶. Estos hallazgos coinciden con los bajos desempeños en varios de los dominios evaluados en este estudio. La habilidad metalingüística y la fluidez verbal fueron particularmente bajas en los diferentes grupos, similar a lo reportado por Le Normand y Cohen, quienes describen que los procesos verbales complejos como la comprensión de la sintaxis, las destrezas verbales abstractas, la fluidez verbal y el lenguaje expresivo son peores que en los controles¹⁹. Estos problemas son sutiles pero tienen importancia tanto en las habilidades académicas como en la vida social. Además, se ha reportado que el 51.4% de los niños por debajo de 32 semanas asiste a fonología¹⁵.

El inferior rendimiento de los niños de seis a ocho años con prematuridad y muy bajo peso al nacer se podría relacionar con la afección de la sustancia blanca y la reducción de la sustancia gris cortical descrita en estudios de neuroimagen²⁷⁻²⁹. Estas afecciones alterarían el procesamiento de la información y llevarían entonces a un bajo rendimiento cognitivo general. La afección de la sustancia blanca se observa claramente a los ocho años, en relación con el más tardío desarrollo de los acúmulos de mielina. Esta alteración en la mielinización se ha relacionado con dificultades sensoriales, motoras y cognitivas (déficit de atención, pobre desarrollo del lenguaje y alteraciones del aprendizaje)³⁰.

En este estudio los padres reportaron alta frecuencia de síntomas de hiperactividad (64.4%) e inatención (48.8%), dificultades en el proceso de la adquisición de la lectura (37.7%) y en menor grado bajo rendimiento escolar (22.2%), lo que apunta en la misma dirección que estudios previos en los que se encontró que a los ocho-nueve años, el 22% - 26% de estos niños está en un nivel inferior para su edad, 11% - 15% recibía ayuda especial en escuelas normales¹³. El 37.1% de los niños con muy bajo peso al nacer tiene bajo rendimiento escolar con adecuaciones curriculares y clases especiales de apoyo¹⁵.

La observación clínica de los resultados de esta investigación apoya la mayoría de los estudios citados acerca del rendimiento de los prematuros en funciones cognitivas específicas. Sólo con el diagnóstico e intervención oportunos de las habilidades afectadas, se lograrán adecuados aprendizaje, disminución de los trastornos del lenguaje y se impacta positivamente en el desarrollo de esta población vulnerable que requiere de continuo seguimiento.

Las limitaciones de este estudio incluyen el reducido número de sujetos en cada grupo de comparación, lo que no permite plantear que los resultados puedan generalizarse a otras poblaciones. El diseño transversal sin grupo sano de control impide estar seguros de hipotéticas relaciones causales. También se identifica como limita-

ción no tener niños con peso inferior a 750 gr o menor de 27 semanas en los que se ha centrado la literatura en los últimos años. Este estudio no tuvo ninguna restricción en cuanto al consumo de medicamentos de niños con patologías como epilepsia, trastorno de atención e hiperactividad, lo que podría haber influido en los resultados de las evaluaciones. Finalmente, no se realizó control de variables emocionales que pueden interferir en el desempeño general.

En conclusión, los niños de seis a ocho años con antecedente de prematuridad y muy bajo peso al nacer tienen entre cinco a 14 puntos menos en el CI total y alteración en los diferentes índices. El peso al nacer interviene de forma negativa en el funcionamiento neuropsicológico. Sin embargo, el rendimiento en general estuvo en el rango promedio. Aunque hacen falta más estudios, los desempeños bajos y por fuera de la media en habilidades metalingüísticas, memoria visual, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva podrían explicar los problemas de aprendizaje, los trastornos del lenguaje y la comorbilidad con el déficit de atención e hiperactividad descritos. Los prematuros con complicaciones como la hemorragia ventricular tienen CI bajo y dificultades en memoria verbal, habilidad espacial, lenguaje expresivo, atención auditiva, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva, que podrían estar relacionadas con dificultades académicas. Por último, se encontró mayor sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas cuando se estudiaron con respecto al peso al nacer que cuando se valoraron con respecto a las semanas de gestación.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Bennett FC, Scott DT. Long-term perspective on premature infant outcome and contemporary intervention issues. *Semin Perinatol* 1997; 21(3):190-201.
2. Buck GM, Msall ME, Schisterman EF, Lyon NR, Rogers BT. Extreme prematurity and school outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14(4):324-331.
3. Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle-school-age outcomes in children with very low birthweight. *Child Dev* 2000; 71(6):1495-1511.
4. Pignotti MS, Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: An international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics* 2008; 121(1):193-198.
5. Eichenwald EC, Stark AR, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1700-1711.

6. Narberhaus A, Pueyo-Benito R, Segarra-Castells MD, Perapoch-López J, Botet-Mussons F, Junqué C. Disfunciones cognitivas a largo plazo relacionadas con la prematuridad. *Rev Neurol* 2007; 45:224–228.
7. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2005; 90:134–140.
8. Charpak N, Calume Z, Hamel A. El método canguro: padres y familiares de niños prematuros pueden remplazar las incubadoras. Bogotá: McGraw-Hill; 1997.
9. Picard D, Del Dotto J, Breslau. Prematurity and low birth weight. K. Yeates, M., Taylor (Eds.), 2000; *Pediatric Neuropsychology*: 237-251.
10. Olsén P, Vainionpää L, Pääkkö E, Korkman M, Pyhtinen J, Järvelin MR. Psychological findings in preterm children related to neurologic status and magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 1998; 102:329–336.
11. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000; 284:1939–1947.
12. Briscoe J, Gathercole SE, Marlow N. Everyday memory and cognitive ability in children born very prematurely. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42:749–754.
13. Hille ET, Den Ouden AL, Bauer L, Van den Oudenrijn C, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. School performance at nine years of age in very premature and very low birth weight infants: Perinatal risk factors and predictors at five years of age. Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age (POPS) Infants in The Netherlands. *The Journal of Pediatrics* 1994; 125:426–434.
14. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 2008; 167:87–95.
15. Álvarez P. Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar [Tesis doctoral]. Valladolid: Departamento de Pediatría, Universidad de Valladolid; 2009.
16. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J M* 2005; 352:9–19.
17. Dewey DG, Crawford SG, Creighton DE, Sauve RS. Long-term neuropsychological outcomes in very low birth weight children free of sensorineural impairments. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21:851–865.
18. Goyen TA, Lui K, Woods R. Visual-motor, visual-perceptual, and fine motor outcomes in very-low-birthweight children at 5 years. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:76–81.
19. Le Normand MT, Cohen H. The delayed emergence of lexical morphology in preterm children: The case of verbs. *J Neurolinguistics* 1999; 12:235–246.
20. Singer LT, Siegel AC, Lewis B, Hawkins S, Yamashita T, Baley J. Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22:19–26.
21. Sebastiani M, Ceriani JM. Aspectos bioéticos en el cuidado de los recién nacidos extremadamente prematuros. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2008; 106:242–248.
22. Flanagan D, Kaufman A. Para la evaluación con WISC-IV. México: Manual Moderno; 2007.
23. Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solís F. ENI: Evaluación neuropsicológica infantil. México: Manual Moderno; 2007.
24. Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, et al. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics*. 1996; 98(4 Pt 1):719–729.
25. Portellano JA. Neuropsicología infantil. Madrid: Síntesis; 2007.
26. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000; 5:89–106.
27. Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, McDavid G, Tyson JE. Perinatal factors and regional brain volume abnormalities at term in a cohort of extremely low birth weight infants. *PloS One*. 2013; 8(5):e62804
28. Peterson BS. Brain imaging studies of the anatomical and functional consequences of preterm birth for human brain development. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1008:219–237.
29. Peterson BS, Vohr B, Kane MJ, Whalen DH, Schneider KC, Katz KH, et al. A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children. *Pediatrics* 2002; 110(6):1153–1162.
30. Castro P, Barraza P. Diferencias cerebrales en prematuros y su relación con el desarrollo de sus funciones cognitivas. *Terapia Psicológica* 2007; 25:183–188.