

IV

**IMPORTANCIA DE CIERTOS FACTORES PERINATALES
EN EL DESARROLLO INTELECTUAL DEL NIÑO**JOAQUÍN A. DE LA TORRE¹

EL PERÍODO perinatal abarca la última etapa de la vida fetal y la iniciación de la existencia del individuo como ser autónomo. Los límites cronológicos de este período podrían situarse arbitrariamente tomando por una parte, como iniciación, el momento en que principia el trabajo de parto y como límite final el tercer día de la vida; este lapso así entendido estaría acorde con lo que diagramáticamente ha representado y denominado Gruenwald¹ como trastorno perinatal agudo. Ashley Montagu² al hablar de factores paranatales los concreta al espacio de tiempo que se inicia con el trabajo de parto y que concluye con el nacimiento. La inclusión de los primeros tres días de vida dentro del período perinatal, permite relacionar con el feto y el parto ciertas entidades que aunque habiéndose gestado durante el trabajo de parto y el parto mismo, tienen su máxima repercusión o aparición en el período inmediato al nacimiento y asimismo establecer una interpretación correcta de la forma en que proceden algunos padecimientos neonatales al evolucionar sobre un sustrato alterado o dañado.

El número de padecimientos que pueden afectar el sistema nervioso central del recién nacido dando lugar a retardo mental es mucho mayor si se considera al período perinatal en la forma antes dicha, ya que habrían de incluirse entidades operantes en el neonatal inmediato, v. gr. procesos infecciosos y determinados errores innatos del metabolismo. Si sólo se incluye a las agresiones que acontecen entre trabajo de parto y nacimiento, las enfermedades causales y los mecanismos provocadores de daño cerebral se reducen en número.

No es nuestro propósito discutir en forma exhaustiva todos los posibles padecimientos perinatales causantes de deficiencia en el desarrollo intelectual del niño, sino que pretendemos analizar solamente algunos de ellos, buscando obtener un panorama de cierta amplitud y tratando de demostrar la interacción de diversos factores.

No obstante la intensa investigación clínica, anatomo-patológica y experimental que se ha establecido desde hace muchos años, intentando puntualizar los efectos nocivos sobre sistema nervioso central de las agresiones perinatales, muy principalmente de la anoxia, existe incertidumbre sobre

¹ Académico numerario. Hospital Infantil de México.

la trascendencia final respecto al desarrollo intelectual que implican estos procesos. Repetidamente se ha demostrado en monos rhesus y en conejillos de Indias que la asfixia al parto puede causar daño permanente al cerebro,³ sin embargo, cuando la asfixia no es extrema las anomalías desaparecen con la edad, y así a pesar del hecho de que a la autopsia temprana se encuentran lesiones difusas del tallo cerebral, los signos neurológicos, por cierto bastante indefinidos, se desvanecen, quizá porque la mayoría de las lesiones son subtotales y porque es considerable la capacidad de recuperación del cerebro del mono joven. No hay duda que la anoxia puede producir cambios irreversibles en algunas partes del sistema nervioso central y no en otras, pero el problema que nos ocupa es si la anoxia transitoria al nacimiento puede dañar de manera definitiva ciertas partes del sistema nervioso central produciendo retraso mental posterior. Los resultados entre una y otra investigación clínica son con frecuencia variables y aun llegan a ser de tal manera diferentes las conclusiones, que aparecen como irreconciliables. Cuando la búsqueda va más allá de la demostración de relación entre lesión cerebral gruesa y función normal, para llegar a postular una afección de carácter tan directo como para no dejar un residuo neurológico identificable, las complejidades de valoración son obvias.

Si se considera que del 5 al 10% de los recién nacidos tienen dificultad para el establecimiento de la respiración después del nacimiento y que un

número desconocido han sido expuestos a la reducción de oxígeno durante la vida fetal, y se aúna todo ello a los efectos variables de la anoxia sobre el cerebro, tendremos esbozado un panorama de los obstáculos para precisar las consecuencias residuales de la anoxia perinatal. Los estudios experimentales en animales tampoco dan una solución categórica; mientras que Himwich⁴ demuestra que el feto y el animal recién nacidos pueden soportar grados de deficiencia de oxígeno que serían fatales a animales de más edad, otros estudios⁵ sugieren que en algunas especies la anoxia puede producir animales adultos con capacidad adaptativa disminuida.

Graham *et al*⁶ han mostrado otras fuentes de discrepancia en los trabajos sobre anoxia, por ejemplo en el uso de grupos de control, que aunque comparables en cuanto a la anoxia, no lo son en relación con otras variables que pudieran en sí mismas asociarse con retardo mental. Igualmente el criterio para diagnosticar la anoxia temprana puede variar en diversas investigaciones. Tres rutas se han seguido con este fin: la medición del contenido de oxígeno, la definición de anoxia en base de ciertos trastornos clínicamente reconocibles que interfieren con el aporte de oxígeno (apnea), y finalmente, la definición de la anoxia en términos del mecanismo que dificulta la correcta oxigenación.

A los conceptos anteriores que enfatizan las dificultades con que se tropieza para lograr la comparabilidad en los resultados de un estudio a otro, hay que agregar la interacción de di-

versas causas nocivas sobre sistema nervioso central, que tienen lugar en el período perinatal y que son coincidentes o actúan en forma de círculo vicioso.⁷ Finalmente hay que tomar en cuenta, que aunque nuestros conocimientos al respecto han aumentado grandemente, se ignora mucho en ciertos terrenos. Me refiero particularmente a la repercusión inmediata y tardía que podría existir por razón de determinadas alteraciones metabólicas comunes al sufrimiento fetal agudo.⁸

Nos ha parecido que ameritan revisarse los efectos que tienen sobre la función cerebral del niño, *a término y con peso bajo al nacimiento*, aislada o simultáneamente, la *anoxia* (punto central de nuestra disertación), las *complicaciones obstétricas*, el *traumatismo al parto*, la *hipoglucemia* y el *shock*. El material clínico del Departamento de Medicinas del Hospital Infantil de México no es adecuado para dar un juicio acerca de la evolución a distancia de los niños con sufrimiento perinatal que tuvieron signos neurológicos importantes en el período de recién nacidos, de tal manera que nuestra experiencia se empleará para orientar la discusión en cuanto al panorama clínico inmediato y a las lesiones anatómicas.

Hay ciertas características del sistema nervioso central del niño a término o prematuro que conviene puntualizar, ya que ayudan a la comprensión de los mecanismos patogénicos.

El cerebro del recién nacido a término equivale al 10% del peso corporal mientras que comparativamente, el del adulto sólo corresponde al 2%.⁹

Estableciendo otra relación entre el desarrollo relativo del cerebro del neonato y el del adulto, se encuentra que el del niño a término equivale a una cuarta parte del peso del cerebro del adulto, mientras que la proporción respecto de otros órganos sólo es aproximadamente de un veinteavo.

Las fisuras de la superficie cerebral aparecen aproximadamente a las 24 semanas de edad intrauterina y el tipo adulto de circunvoluciones y surcos se desarrolla poco antes de llegar a término. La separación de los hemisferios cerebrales tiene lugar entre la doceava y la vigésimacuarta semana de gestación.¹⁰

A pesar de las variaciones considerables que hay en cuanto al peso total del organismo en el niño con un tiempo de gestación normal, el peso del cerebro es relativamente constante en cuanto a dicho parámetro, ya que el crecimiento de este órgano se ve mucho menos afectado que otras partes del individuo por las deficiencias en la nutrición trasplacentaria.¹¹

La anatomía microscópica y la ontogénesis del sistema nervioso central han sido el tema de muchos estudios cuidadosos, pero las complejidades son tales, que el desarrollo cronológico de las neuronas no se halla totalmente documentado y menos aún las variaciones normales. Se estima que todas las neuronas están presentes a los 7.5 meses de la concepción y no se descubren figuras mitóticas en las neuronas después de esa edad. El desarrollo del cerebro tiene lugar en varias etapas sucesivas, así la proliferación celular es seguida por el crecimiento de las

células, axones y dendritas y más tarde por la mielinización. En el crecimiento hay también considerable aumento del tejido vascular.

La mielinización es el proceso por el cual una fibra nerviosa se rodea de una capa proteolípida que se extiende desde precisamente la porción distal del cuerpo celular hasta un punto cercano a la sinapsis. Esta envoltura proteolípida se encuentra rota a intervalos por los nódulos de Ranvier. La mielinización otorga a una fibra nerviosa la propiedad de disminuir su dintel, aumentar la velocidad de conducción y llevar impulsos repetitivos. La formación de las capas de mielina alrededor de los axones en el sistema nervioso central no es completamente entendida; aparentemente se halla compuesta de capas multilamelares formadas por procesos celulares gliales, particularmente aquellos de las células oligodendrogiales. La mielinización acontece en diferentes momentos en varias áreas del sistema nervioso y en condiciones de tiempo variables para cada especie.

Los estudios por difracción y la microscopía electrónica, muestran que la capa de mielina está formada por numerosas laminillas agrupadas alrededor del axon; cada laminilla consiste de dos membranas unidas derivadas de la membrana del plasma de la célula oligodendrial original.

Una de las preguntas más importantes en relación con las posibles influencias de los factores perinatales sobre sistema nervioso central, es aquella que plantea el problema acerca de si la mielina es una sustancia estable una vez que se ha depositado y si

permanece sin cambio durante la vida del axon. Investigando con colesterol radioactivo en conejos, se encontró que de la mielina de conejos adultos, pudieron aislarse moléculas de esterol que habían sido previamente inyectadas a los animales inmaduros un año o más antes. Los estudios físicos y clínicos tienden a sostener el concepto de que la mielina puede tornarse inestable si se altera su composición lípida,¹² suponiendo que la estabilidad de la mielina depende de la cohesión intermolecular entre las moléculas lípidas.

Durante la mielinización en la rata hay retención de los precursores de los lípidos de la mielina, incorporándose sulfato y galactosa en cerebrosidos y entrando el colesterol preformado y los precursores del colesterol en el cerebro de la rata *in vivo* en los 10 a 20 días después del nacimiento. Lo mismo puede decirse de la incorporación *in vitro* de los precursores de la mielina, fosfátidos en fosfolípidos, y de los precursores del colesterol en colesterol. La aparente fácil penetración de estas sustancias en el cerebro durante la mielinización, se ha atribuido de una manera simplista a una barrera sanguínea cerebral más permeable y es interesante a este respecto, la reciente hipótesis de que en el cerebro del recién nacido existe un gran espacio extracelular.

En el cerebro maduro, una vez que la mielinización se ha completado, parece poco probable que ciertos elementos "estresantes" puedan reducir la cantidad de mielina. La vulnerabilidad generalizada de esta sustancia a factores externos adversos quizá se confine

al período de mielinización, simplemente por haber reducción de los precursores de mielina durante su transporte al cerebro, o una vez en el cerebro los constituyentes de la mielina, por labilidad en los estadios de biosíntesis antes de su incorporación. El sistema enzimático y los cofactores que conciernen a la mielinización, muchos de los cuales son transitorios y restringidos a esta etapa, pueden ser vulnerables en dicho momento.¹³

Es razonable suponer que los efectos sobre la mielina variarán de acuerdo con el momento en que actúen en relación con el proceso de mielinización. Es también posible que el grado y las características del proceso de recuperación, que tendrá lugar en circunstancias favorables, dependerá asimismo del momento de la acción nociva, pudiendo ser factible, que aunque la alteración metabólica se corrija, no se compense subsecuentemente la anomalía del desarrollo. El período de mielinización constituye por tanto un ejemplo de las etapas de desarrollo críticas o vulnerables. La extrapolación tentativa de los resultados en animales al hombre, colocaría el período vulnerable del niño desde el séptimo mes de vida intrauterina a los primeros meses de vida postnatal. El recién nacido a término y más aún el prematuro, estarían sujetos a riesgo especial por factores externos.

Aunque se ha sugerido que hay períodos críticos en etapas más tempranas, la evidencia experimental al respecto es incompleta.

No debe derivarse de lo anteriormente dicho el que se pretende esta-

blecer que la mielina es la base del desarrollo intelectual; sin embargo, no puede ignorarse que se trata de una sustancia fundamental para el crecimiento cerebral después de que la arquitectura de este órgano ha sido realizada en las etapas tempranas del desarrollo.

En el estudio de los factores perinatales que pueden afectar el desarrollo intelectual del niño hay que dar prioridad a la anoxia. Conviene precisar que aunque apnea, asfixia y anoxia (hipoxia) a menudo se usan como términos equivalentes, la apnea significa sólo falta de respiración mientras que asfixia y anoxia (hipoxia) indican una reducción del contenido de oxígeno de la sangre.

Desde un punto de vista clínico la anoxia fetal y neonatal puede subdividirse en la provocada por factores maternos, placentarios, fetales y neonatales.¹⁴

Entre los factores a considerar, tenemos la hipoxia materna por multitud de causas, v. gr. sedación profunda y anestesia, laringoespasma, inhalación de vómito y respiración de gases con baja concentración de oxígeno.

Los agentes anestésicos pueden cruzar la placenta causando depresión del centro respiratorio en el neonato que aun sin asfixia intrapartum se torna rápidamente anóxico. La apnea neonatal y el retardo en el principio de la respiración espontánea en el momento del nacimiento se encuentran también por el efecto de drogas administradas para mejorar el dolor del parto. Aunque el niño puede aparentemente encontrarse en el momento del nacimien-

to en buenas condiciones con tono muscular aceptable y ritmo cardiaco y coloración adecuadas, la apnea produce asfixia y acidosis posterior. Se ha mostrado que los niños que nacen de madres que reciben meperidina y barbitúricos tardan en recuperarse de la acidosis al nacimiento.¹⁵

Aunque la medición de la circulación uterina presenta múltiples dificultades de orden técnico, parece ser que la reducción de la circulación sanguínea uterina resultaría en una disminución del oxígeno disponible y por tanto en una amplia diferencia en el oxígeno arteria-vena a través de los espacios intervellosos. La naturaleza de la circulación fetal permite al producto la supervivencia por algunos minutos después del parto completo de la circulación sanguínea intervellosa por muerte de la madre.

La hipotensión materna disminuye la presión con que circula la sangre a través de los espacios intervellosos y es capaz de producir sufrimiento fetal; así acontece por ejemplo, en caso de choque hemorrágico, si bien en estas circunstancias hay que valorar el papel de la vasodilatación acompañante y tomar en cuenta asimismo, el efecto vasoconstrictivo de determinados agentes vasopresores que en ocasiones son administrados para la mejoría de la hipotensión.¹⁶

Se ha reconocido como causa de sufrimiento fetal la hipotensión que acontece en posición supina por compresión de la vena cava por el útero grávido, ya que la reducción del débito cardiaco, la hipotensión y el aumento de la presión venosa disminuyen la circula-

ción a través de los espacios intervellosos. Igualmente la compresión de la aorta por encima de su bifurcación, que tiene lugar con las contracciones uterinas, puede reducir la circulación a través de las arterias uterinas.¹⁷

Las enfermedades maternas tales como eclampsia, hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus, se asocian con circulación uterina reducida que aumenta la hipoxia durante el parto y producen una carga adicional sobre el feto.

Los factores placentarios son de vital importancia para el intercambio de oxígeno y de bióxido de carbono entre la madre y el feto. La insuficiencia placentaria que aparentemente causa gran parte del sufrimiento fetal crónico y subagudo, es el resultado de la interacción de numerosos factores tanto normales como anormales, pudiendo explicarse gran parte de los signos observados a través de los ajustes circulatorios para conservar O₂. El niño que ha sufrido hipoxia en el último trimestre del embarazo es más fácil que sea dañado por un corto período de apnea postnatal, que el niño maduro sin hipoxia previa.¹⁸

Entre los factores fetales hay que invocar a la compresión del cordón umbilical que llega a producir una amplia diferencia en los niveles de oxígeno entre arteria y vena umbilical y perfusión difícil de los capilares vellosos. La compresión parcial da origen a falta de saturación de oxígeno en la vena umbilical, con sangre desaturada regresando a la circulación periférica y provocando una reducción en los niveles de oxigenación fetal. Si la circula-

lación se suspende totalmente, la tensión de oxígeno en la sangre venosa umbilical se aproxima a la materna en los espacios intervellosos y las reservas fetales de oxígeno se agotan rápidamente. En una tercera parte de todos los niños que nacen por vía vaginal se han encontrado modificaciones en los niveles de oxígeno y en el pH que sugieren un cierto impedimento a la circulación umbilical.

Otros factores fetales responsables de la circulación umbilical inapropiada y de mala perfusión de la placenta son la hipotensión fetal; igualmente la anemia fetal reduce la capacidad del sujeto para transportar oxígeno.

Los factores neonatales que interfieren con el principio de la respiración conducen a la anoxia, pudiendo la asfixia neonatal ser sólo la continuación de la asfixia intrapartum.

Otras causas de asfixia neonatal incluyen problemas que dificultan la ventilación pulmonar normal ya sea por causas extrínsecas o intrínsecas.

Los resultados de la hipoxia fetal aguda varían respecto de los de la hipoxia cuyo principio es insidioso. No es posible singularizar las consecuencias puras de la hipoxia aguda puesto que aunada a ella hay acidosis.¹⁹ Cuando se trata de un curso violento y rápido, la hipoxemia, hipoxia, hipercapnia y acidosis, se acompañan de taquicardia y aumento en el débito cardíaco, así como de paso a glicolisis anaeróbica para obtener la energía necesaria para mantener las reacciones bioquímicas y el equilibrio osmótico. Si la acidosis y la hipoxia prosiguen, acontecen cambios diversos aún in-

completamente precisados, pero que parecen abarcar a la depresión de los centros respiratorios, déficit cardíaco o circulatorio expresado por datos como la caída de la presión sanguínea, colapso circulatorio y falta de reacción de los vasos a agentes vasoconstrictores (catecolaminas).

Se ha invocado a la hipoxemia y acidemia como productores del síndrome de hipoperfusión pulmonar (síndrome de dificultad respiratoria).²⁰ Las modificaciones del metabolismo celular son otras de las consecuencias de la acidosis y de la hipoxia. La producción de adenosina trifosfato puede ser inhibida por estas causas, igualmente el "potencial de la membrana celular", esencial para la función de la célula nerviosa y el cual depende del mantenimiento de diferencias en la concentración de electrolitos intracelulares y extracelulares, es capaz de ser modificado en condiciones de grave acidosis o hipoxia. Finalmente nos concierne particularmente la aparición de hemorragia intracraneana secundaria a la hipoxia y a la acidosis.²¹ La tendencia a las hemorragias petequiales cerebrales puede presentarse como consecuencia de aumento de la fibrinólisis secundaria a la hipoxia.²²

En el cerebro es esencial la glicolisis anaeróbica para sobrevivir en casos de asfixia fetal. Aunque se ha sugerido que podría deberse la sobrevida de los animales asfixiados a una capacidad poco usual para la glicolisis, la cual se pierde con el transcurso del tiempo, los estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* no parecen apoyar dicha hipótesis y es posible, que más

que un aumento en el ritmo de glicolisis exista una disminución en cuanto a los requerimientos energéticos utilizando al máximo las reservas a su disposición.

Se ha relacionado la capacidad para la sobrevida de cerebros de rata joven sujetos a la anoxia, al bajo ritmo de degradación de trifosfato de adenosina, de acuerdo con los experimentos con paraldehído y éter que prolongan el momento en que se produce el último bloqueo y disminuyen el ritmo de utilización de trifosfato de adenosina.²³

Si consideramos lo que acontece en las células cerebrales durante la asfisia progresiva, se ve que los posibles factores limitantes en el aporte energético por glicolisis son agotamientos del substrato y descenso del pH intercelular.

En caso de asfisia el sufrimiento celular acontece tanto por la falta de energía que se requiere para mantener el gradiente iónico a través de las membranas celulares, como por los efectos osmóticos debidos a la acumulación de lactato.¹²

De manera muy somera podría decirse que el metabolismo celular normal esencial para la producción de energía tiene lugar en las mitocondrias, requiriéndose como prerequisite para una función normal un aporte adecuado de oxígeno. La síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) en difosfato de adenosina (ADP) libera energía.

El ATP se resintetiza cuando ADP retorna a la mitocondria (mecanismo fisiológico autoregulador para intercambio de energía). Todo ello es im-

portante al considerar que la producción de ATP puede ser inhibida por la membrana celular que en ciertas condiciones no puede mantener esas diferencias en potencial eléctrico y en concentración iónica en uno y otro lado.

Las células nerviosas son particularmente sensibles a la falta de oxígeno, aún más, el gradiente en el consumo de oxígeno es mayor para la sustancia gris del cerebro y del cerebelo, algo menos para la sustancia blanca y todavía menos para la médula espinal.²⁴ Drinker²⁵ encontró que bajo condiciones de anoxia el tiempo de sobrevida para las células en varias partes del sistema nervioso era de 8 minutos para las células piramidales pequeñas del cerebro, 13 minutos para las células Purkinje del cerebelo, 20 ó 30 minutos para los centros bulbares, 40 a 60 minutos para la médula espinal y 60 minutos para los ganglios del simpático.

El primer signo histológico de daño celular es el edema de la mitocondria. Las consecuencias finales se ven en los niveles progresivamente más elevados de potasio y en la salida de enzimas de la fracción soluble del citoplasma la célula. No se sabe en que momento las células cerebrales pierden su capacidad para sobrevivir ni cómo es posible su recuperación.

La anoxia que acontece en el período prenatal o neonatal origina tres tipos básicos de cambios patológicos en el cerebro: 1) pérdida difusa o focal de neuronas corticales; 2) leucomalacia periventricular²⁶ y 3) hemorragia cerebral, particularmente en el recién nacido de peso bajo²⁷ (subaracnoidea,

subependimaria intraventricular). Durante muchos años se ha sostenido²⁸ en el concepto de que la esclerosis del hipocampus-uncus-amígdala, se debe a isquemia local como resultado del compromiso circulatorio de las arterias coroidal anterior y cerebral posterior. Otras lesiones que pueden acontecer son áreas localizadas de infarto cortical y atrofia, así como cambios peculiares en los ganglios basales. En el estudio neuropatológico realizado sobre 13 cerebros con atrofia y encefalomalacia, que llevaron a cabo Wolf y Cowen,²⁹ se atribuyó a la anoxia la existencia de daño cerebral grave.

Trasladándose al terreno clínico se encuentra que los efectos de las complicaciones perinatales sobre sistema nervioso central han aparecido en numerosos trabajos, tanto realizados en forma retrospectiva³⁰⁻³⁴ como en estudios anticipados.³⁵⁻⁵⁸ Aunque los estudios retrospectivos generalmente muestran un efecto significativo de la asfixia neonatal respecto al desarrollo mental posterior del niño, están limitados en sus resultados por la misma naturaleza de la forma en que se llevó a cabo la investigación; por otra parte, los estudios del tipo en que se sigue la evolución planeando anticipadamente la investigación, han producido resultados disímiles y mientras que unos muestran efectos indeseables al estudiar las secuelas de la asfixia temprana, otros no concuerdan con tales conclusiones.

Werner *et al*⁵⁶ han resumido la literatura al respecto hasta el año de 1968, encontrando 14 investigaciones importantes en las que se estudia-

ron de manera anticipada niños con complicaciones perinatales y se compararon con controles de su misma edad sin patología perinatal, excluyendo del grupo a los recién nacidos de peso bajo. La función que con mayor frecuencia se midió fue la inteligencia.

Dependiendo de la edad en que se realizó la prueba, del control de las variables socioeconómicas, de la extensión de la muestra y de los tipos de exámenes utilizados para la valoración de la inteligencia, dependió de gran parte que se encontrara a no déficit intelectual. Cinco estudios^{38, 44-47} usando pruebas de inteligencia individuales y controlando los efectos del ambiente, mostraron un déficit de 4 a 12 puntos en la media del cociente de inteligencia; una mayor frecuencia del mismo por abajo del promedio y una mayor variabilidad en el coeficiente de inteligencia en niños con complicaciones perinatales respecto de los controles.

Hay otras investigaciones que no están incluidas en el estudio de Werner *et al*, y que son interesantes de citar, ya que se refieren al recién nacido.

Graham⁵⁷ halló diferencias significativas entre 60 niños a término que presentaron apnea y 62 controles, evaluando las diferencias a través de escalas de maduración, visión y tensión e irritabilidad muscular.

Precht⁵⁸ realizó un cuidadoso examen neurológico en 1,400 recién nacidos a término que habían tenido complicaciones prenatales o perinatales y usó como controles a 116 recién nacidos sin problema obstétrico. Del grupo con sufrimiento pre o perinatal

58% mostraron signos patológicos como hiperexcitabilidad, apatía, o asimetría en el tono o postura.

McGrade⁵⁹ descubrió que en el tercer y cuarto día de vida hay diferencia en el nivel de actividad entre niños a término con dificultades al parto y los controles.

Ameritan comentarse brevemente cuatro investigaciones más en las que el período de revisión abarcó sólo los primeros años de vida.

Honzik⁶⁰ halló en 23 pacientes con complicaciones perinatales definitivas, un rendimiento más bajo en la escala mental y motora a los 8 meses de edad, que la observada en 39 niños sospechosos de haber sufrido tales problemas, que en 68 pacientes con posibilidades de haberlos padecido, y que en 67 niños normales. Aquellos con complicaciones perinatales indudables fueron hiperactivos o hipoactivos, se distraían y coordinaban pobremente y tenían especial dificultad con ciertos aspectos que requerían la solución de problemas y la coordinación entre la vista y la mano.

Stechler⁶¹ utilizando las pruebas de desarrollo de Gesell en 9 niños apneicos y en 17 controles normales, halló entre las 10 semanas y los 25 meses de edad que el coeficiente de desarrollo general del grupo apneico era más bajo en las áreas motoras, de adaptación y de lenguaje, aunque no en la personal-social, sin embargo, al examinar nuevamente a los pacientes alrededor de los tres años de edad, se notó que tendían a desaparecer las diferencias entre niños apneicos y testigos, habiéndose sugerido que o bien actuó

un proceso gradual de recuperación o la influencia del medio borró las diferencias originales. El mismo resultado a distancia fue obtenido por McKinney,⁶² que basó sus conclusiones en el estudio de dos grupos, uno de 24 niños con asfixia neonatal y otro de 24 controles, habiéndose examinado a los 6, 12, 18 y 24 meses.

Werner *et al*⁶³ encontraron, que en caso de sufrimiento perinatal a los dos años de edad habían un 16% de pacientes, de un grupo de 670 niños que tenían retraso mental. Como se verá posteriormente, la observación a los 10 años de edad de este mismo material comprobó la normalización de la función intelectual en la gran mayoría cuando el medio ambiente era favorable.

La consideración de la anoxia como mecanismo productor de daño cerebral sería incompleta si no se valoraran una serie de factores que se asocian con ella y que influyen sobre la importancia de la agresión potencializando, por así decirlo, los efectos del déficit de oxígeno, o aunando su propia influencia a la de la anoxia. Entre estos destaca *el recién nacido de peso bajo*. Si bien es cierto que el grupo es numéricamente pequeño dentro del panorama general del problema del retardo mental, también es cierto que el efecto de la prematurez sobre el desarrollo neurológico es tal, que la actuación de cualquier complicación perinatal no puede establecerse sin tomar en cuenta el peso al nacimiento. Aún más, en vista de que la prematurez está asociada a menudo con complicaciones maternas tales como toxemia, hemorra-

gia *antepartum* y parto de nalgas, quedarán involucrados otros factores más en el complejo estudio de los resultados de la anoxia.

La relación entre peso al nacimiento y anoxia, estimada por la calificación de Apgar, en lo relativo a las anomalías neurológicas, ha sido estudiada en el "Proyecto de colaboración sobre parálisis cerebrales, retardo mental y otros trastornos neurológicos y sensoriales de lactante y del niño mayor",⁶⁴ habiendo establecido la relación que hay entre la calificación baja, peso al nacimiento y anomalía neurológica en exámenes realizados de las 48 a las 60 semanas de edad. En el grupo total de 14,115 niños, existió anomalía neurológica en el 1.9%. De acuerdo con la calificación de Apgar al minuto, los niños que tuvieron 0 a 3 de calificación mostraron el 3.6% de anomalías neurológicas, en comparación con 1.6% de aquellos con calificaciones de 7 a 10.

En la calificación a los 5 minutos, los que tuvieron un Apgar bajo presentaron 7.4% de anomalías contra 1.7% del grupo de calificación alta. La anomalía neurológica mostró ser 6 veces mayor en los niños con peso de 1,001 g a 2,000 g que aquellos con más de 2,501 g. Los con peso bajo y calificación baja a los 5 minutos tuvieron mayor porcentaje de anomalías.

Otros muchos estudios se han llevado a cabo en años recientes investigando el desarrollo intelectual y el comportamiento de niños que han nacido prematuramente o que por otras causas tienen un peso bajo al naci-

miento.^{42, 43, 72, 80} Los resultados pueden resumirse de la siguiente manera:⁸⁷

1. En general los que tienen un peso más de cerca de lo normal, entre aquellos con peso bajo al nacimiento, no muestran un retardo tan notorio en comparación con los niños maduros que proceden a un medio ambiente similar. Sin embargo, son más frecuentes en el primer grupo los problemas del aprendizaje de poca monta.
2. Por abajo de los 2,000 g de peso al nacimiento la frecuencia de retardo mental y de defectos sico-neurológicos aumenta.

Respecto a las *complicaciones obstétricas* aunque se aceptan como factores nocivos determinantes en los casos extremos, hay discrepancia en los resultados de los estudios clínicos cuando la agresión no es de incuestionable importancia.

Si se analiza el efecto de complicaciones únicas obstétricas prenatales y natales el desarrollo mental en niños a término con peso normal, hay diferencia en los resultados, así por ejemplo aunque los estudios de Keith *et al*⁶⁵ y Creamer⁶⁶ no comprueban que la toxemia del embarazo pueda producir disfunción cerebral, en cambio otras series de estudios retrospectivos⁶⁷ hablan en favor de que la toxemia es un hecho importante en este sentido. Barker⁶⁸ por otra parte también al referirse a la toxemia no comprobó que fuera causa de retraso mental excesivo pero sí halló que los niños producto de embarazos toxémicos eran menos

aptos en las pruebas de razonamiento verbal que los controles.

En cuanto a la hemorragia *ante partum* e *intrapartum*, Lilienfeld y Pasa-manick⁶⁷ la consideran como importante en la etiología de la deficiencia mental, mientras que, Barker y Edwards⁶⁹ no están de acuerdo con estos resultados.

En el parto de nalgas las dificultades mecánicas pueden causar retardo en la expulsión o someter la cabeza fetal a súbito cambio de presión con riesgo de producir accidentes vasculares intracraneanos. El "Estudio en colaboración del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y de la Ceguera de los Estados Unidos de América" ha mostrado que el parto pélvico se asocia con anormalidades neurológicas en el 3.1% de los niños examinados al año de edad, en comparación con 1.9% de los que nacen de vértice.

En el estudio de Lilienfeld y Pasa-manick⁶⁷ el parto de nalgas es responsabilizado de causar retardo mental, no así para Barker y Edwards⁶⁹ que no encontraron motivo para atribuirle tal efecto. En su estudio anticipado Benaron *et al*⁴⁶ culpan al parto precipitado pero no al prolongado.

Buck *et al*⁷⁰ descubren que cuando se considera una sola complicación prenatal o natal sobre el desarrollo mental no hay resultados adversos en relación con parto prolongado o precipitado, aplicación de fórceps difícil, circular del cordón e inducción quirúrgica por parto retrasado; tampoco se demuestra correlación con la anestesia general ni con la premedicación

(morfina, meperdina, barbitúricos). Igualmente no puede establecerse una liga entre retraso mental posterior y sangrado durante el embarazo o amenaza de aborto, ni con otras complicaciones como polihidramnios, anemia materna, cardiopatía materna, incompatibilidad materno fetal ABO o Rh, peso materno inapropiado para el tiempo de gestación e hipertensión no toxémica. Solamente indicó el estudio antes mencionado que existía un efecto sobre el desarrollo mental por parte de la toxemia del embarazo (*vide supra*), ya que los niños cuyas madres habían sufrido esta complicación, aunque no eran retrasados mentales, sí estaban en desventaja con respecto a los controles en varios aspectos de la función cognitiva, sin embargo, la edad máxima en que se hizo el examen fue de sólo 5 años.

Liberson⁷¹ encontró anomalías del electroencefalograma cuando a la complicación de la anestesia materna se agregaban problemas del trabajo de parto.

La consideración de las complicaciones obstétricas múltiples sobre el desarrollo mental es difícil. Lilienfeld *et al*.⁶⁸ han indicado que las complicaciones múltiples son más peligrosas que cuando se trata solamente de una; también Werner *et al*⁶⁸ han mostrado que la alteración del desarrollo mental aumenta a medida que el número y gravedad de las complicaciones mentales es mayor.

Drillien⁷² vio una diferencia importante en las complicaciones del embarazo y parto en niños sin daño mental

y aquéllos con retraso mental, ambos con peso igual.

Baird⁷³ en otro estudio practicado en Escocia obtiene el criterio de que los problemas obstétricos juegan un papel pequeño en la etiología de los trastornos mentales graves.

Las lesiones cerebrales al parto resultado del *trauma mecánico* son bien conocidos y no cabe duda que representando ejemplos extremos de agresión perinatal, son capaces de producir modificaciones en el sistema nervioso central de tal naturaleza que implicarán limitaciones posteriores en el desarrollo mental, amén de las alteraciones neurológicas diversas. Entre los ejemplos de trauma mecánico obvio se encuentran aquellos asociados con desgarramiento de la hoz o de la tienda del cerebelo y hemorragia subdural. Por otra parte se acepta generalmente que las hemorragias focales dispersas en el tejido cerebral son debidas a anoxia.

En las hemorragias periventriculares e intraventriculares constituyen los factores determinantes la anoxia generalizada, la congestión venosa y las características de los vasos cerebrales en esta edad.

Generalmente contribuyen tanto la asfixia como el trauma mecánico, predisponiendo la anoxia a un mayor efecto del trauma al producir daño al parénquima y a las paredes capilares, así como congestión de los vasos sanguíneos.

Es posible así mismo que el trauma al nacimiento origine daño cerebral como resultado de anoxia local y de la congestión venosa local y estasis por

fuerzas que actúan en un sitio y comprimen el cráneo y su contenido. El amoldamiento cefálico durante un parto difícil origina condiciones que perturban la libre circulación cerebral y se han descrito alteraciones sobre todo de la sustancia blanca cerebral y ganglios basales, figurando como hemorragias microscópicas, áreas de reestablecimiento y más tarde de degeneración, con desaparición de las células nerviosas. Es discutible el efecto que estas lesiones pueden tener en el desarrollo intelectual posterior y su significación podría depender del número, tamaño o situación.

El *trauma mecánico*, la *anoxia* y el *shock* están relacionados de tal manera que el estado de choque puede ser consecuencia de la anoxia y a su vez intervenir en el grado de anoxia existente y tal vez en las lesiones provocadas por ésta.⁷⁴

El último elemento que discutiremos es la relación que la *hipoglicemia* podría tener en la producción de lesión cerebral y retardo mental consecutivo. Como dijimos, cuando existen reservas de glicógeno adecuadas durante la asfixia aumentan los niveles de glucosa en sangre, de tal manera que no es común que la hipoglicemia intervenga durante la etapa intrauterina para producir daño cerebral; no obstante se la ha reconocido provocando síntomas a una edad tan temprana como las 2½ horas de vida y en 8 pacientes de un grupo de 56 se la observó en las primeras 6 horas.⁷⁵

Es interesante el que en 20 pacientes con hipoglicemia neonatal sintomática se requirieron medidas de reani-

mación para que iniciaran la respiración, encontrándose con asfixia importante 8 de ellos. La asociación de la hipoglicemia neonatal transitoria sintomática con un peso bajo al nacimiento para el período de gestación, sugiere que la desnutrición intrauterina sea un factor importante en este síndrome y se ha observado⁷⁶ que los niveles de carbohidratos totales en estudio postmortem de estos niños están reducidos, tanto en el hígado, en el corazón, como en el músculo esquelético.

La falta de un aporte normal de glucosa causa deficiencia del metabolismo cerebral oxidativo. En la hipoglicemia hay hipoxia y tanto desde el punto de vista funcional como desde el punto de vista patológico los cambios simulan los que se encuentran en la hipoxia pudiendo ser mejorados en parte los efectos de la hipoglicemia sobre el cerebro por la respiración de oxígeno al 100%. La actividad eléctrica cerebral disminuida en la anoxia y la hipoglicemia resulta en un metabolismo cerebral abatido.⁷⁷

Los cambios patológicos después de la hipoglicemia muestran lesiones similares a los de la hipoxia.⁷⁸ La destrucción de los elementos neurales es más profunda en la corteza cerebral, núcleo caudado, putamen, cuerpo de Ammon y cerebelo. El área donde la hipoglicemia es más devastadora es en las capas dendríticas, en donde hay el mayor número de sinapsis. El estudio clínico de los niños con hipoglicemia transitoria sintomática muestra un 20% de defectos obvios mentales y neurológicos, sin embargo el grado de afec-

ción definitiva deberá ser motivo de estudios anticipados extensos.

Conclusiones

La revisión de la influencia que determinados factores patológicos actuales en el período perinatal tienen sobre el desarrollo mental del niño, permite apreciar que existe toda una gradación en el tipo de alteraciones reconocibles; también nos revela la interrelación clínica entre varias de ellas y la posibilidad de un efecto aditivo en cuanto a la gravedad de los cambios que determinan.

El sustrato sobre el cual van a actuar ciertos trastornos perinatales es de la mayor importancia, y el recién nacido con peso bajo o con problemas placentarios previos es más dañado que aquel que no sufre tales limitaciones.

La expresión anatomopatológica del daño al sistema nervioso central puede ser reproducida por procesos etiológicos distintos no siendo en ocasiones sencillo discernir la responsabilidad de un factor u otro ante un determinado cambio.

No obstante la prolongada, variada y numerosa investigación clínica que desde hace años se ha recopilado en relación con la anoxia, aun existen contradicciones entre las conclusiones a que se suele llegar, de tal manera que parece necesario agregar al estudio clínico determinados parámetros que permitan proporcionar un juicio preciso para alcanzar una sistematización más cabal de las condiciones en que determinados factores perinatales

llevan a un pobre desarrollo intelectual posterior.

La estimación de la importancia de los factores perinatales en el desarrollo intelectual requiere no solamente contemplar las alteraciones que tienen lugar de inmediato o a plazo corto, sino sobre todo a distancia y seguir la evolución de las mismas con la mira de precisar si existe deterioro o al contrario si hay recuperación.

Si los pacientes con problemas perinatales de intensidad importante o moderada crecen en hogares con estímulo educacional y con auxilio emocional, las secuelas del problema perinatal se ha informado que desaparecen en la primera década.⁵⁶ El estudio de los niños con retardo intelectual y fracaso en los estudios, ha permitido reconocer que estos pacientes tuvieron que enfrentarse a un mundo en el que faltaban las oportunidades materiales, el estímulo intelectual o la ayuda emocional.⁷⁹ Es por tanto de considerar⁸² si para determinar el retardo mental no son las características genética y el medio las causas fundamentalmente responsables.

Si lo anterior se comprueba, sería de la mayor importancia, aparte de aceptar el efecto dañino de ciertos factores perinatales, el reconocimiento de que las condiciones adversas ambientales actúan para que estos pacientes no logren el desarrollo intelectual óptimo de acuerdo con su capacidad. La comunidad necesitará entonces encontrar la forma de mejorar la educación, nutrición y habitación y de proporcionar a tiempo las experiencias de aprendizaje esenciales y el sostén emocional

indispensable, variando por tanto el enfoque de "víctimas de la reproducción" a "víctimas del medio".

REFERENCIAS

1. Gruenwald, P.: *The pathology of perinatal distress*. Arch. Path. 60: 150, 1955.
2. Ashley Montagu, M. F.: *Prenatal Influences*. Springfield, Charles C. Thomas.
3. Windle, W. F.: *Selective vulnerability of the central nervous system of Rhesus monkeys to asphyxia during birth*. En: Schadé, J. P. y McMenemy, W. H. (Eds.). *Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxaemia*, Oxford, Blackwell Scientific Publications.
4. Himwick, H. E.: *Brain Metabolism and Cerebral Disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1951.
5. Windle, W. F.: *Asphyxia Neonatorum*. Springfield, Charles C. Thomas, 1950.
6. Graham, F. K.; Caldwell, B. M.; Ernhart, C. B.; Pennoyer, M. M. y Hartmann, A. F.: *Anoxia as a significant perinatal experience: a critique*. J. Pediat. 50: 556, 1957.
7. Gruenwald, P.: *Asphyxia, trauma and shock at birth*. Arch. Pediat. 67: 103, 1950.
8. Saling, E.: *Foetal and Neonatal Hypoxia in Relation to Clinical Obstetric Practice*. London, Edward Arnold Ltd., 1968.
9. Robinson, R. J. y Tizara, J. P. M.: *The central nervous system in the new-born*, Brit. Med. Bull. 22: 49, 1969.
10. Dodgson, M. C. H.: *The Growing Brain: An Essay in Developmental Neurology*. Bristol, Wright, 1962.
11. Dawkins, M. J. R.: *Hypoglycemia in childhood*. Proc. Roy. Soc. Med. 57: 1063, 1964.
12. Dawes, G. S.: *Foetal and Neonatal Physiology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1968.
13. Davidson, A. N. y Dobbins, H.: *Myelination as a vulnerable period in brain development*. Brit. Med. Bull. 22: 40, 1966.
14. Towell, M. E.: *The influence of labor on the fetus and the newborn*. Pediat. Clin. North. A. 13: 575, 1966.
15. James, L. S.: *The effect of pain relief for labor and delivery on the fetus*

- and newborn. *Anesthesiology* 21: 405, 1960.
16. Crawford, J. S.: *Foetal acidosis*. *Lancet*. 2: 1010, 1964.
 17. Caldeyro-Barcia, R.: *En: Proceedings of Interdisciplinary Conference on Neonatal Respiratory Adaptation*. Oliver T. K. Jr. (Ed.). Princeton, 1963.
 18. Ten Berge, B. S.: *The influence of the placenta on cerebral injuries*. *Cerebr. Palsy* 3: 323, 1961.
 19. James, L. S.; Weisbrot, I. M.; Prince, C. E.; Holanday, D. A. y Apgar, V.: *The acid-base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration*. *J. Pediatr.* 52: 379, 1958.
 20. Chu, J.; Clements, J. A.; Cotton, E.; Klaus, M. H.; Sweet, A. Y.; Thomas, M. A. y Tooley, W. H.: *The pulmonary hypoperfusion syndrome*. *Pediatrics* 35: 753, 1965.
 21. Courville, C. W.: *Cerebral anoxia*. Los Angeles, San Lucas Press, 1953.
 22. Ludwig, H.: *Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutungen im fetalen Gehirn bei Hypoxie*. Basel, Karger, 1968.
 23. Balfour, W. M.; Samson, F. E. y Dahl, N. A.: *Effect of certain central nervous depressants on cerebral energy metabolism*. *Physiologist*. 2: 5, 1959.
 24. Yaskin, J. C. y Thorner, M. W.: *Effects upon cerebral cortex of altitud chamber anoxia*. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 69: 88, 1943.
 25. Drinker, C. K.: *Carbon monoxide asphyxia*. Oxford, Oxford University Press., 1938.
 26. Banker, B. y Larroche, J.: *Periventricular leukomalacia of infancy*. *Arch. Neurol.* 7: 386, 1962.
 27. Gröntoft, O.: *Intracranial hemorrhage and blood-brain problems in the newborn Pathologico-anatomical experimental investigation*. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav. Supl.* 100, 1954.
 28. Earle, K. M. y Col.: *Incisural sclerosis and temporal lobe seizures produced by hippocampal herniation at birth*. *A. M. A. Arch. Neurol. & Psychiat.* 69: 27, 1953.
 29. Wolf, A. y Cowen, D.: *The cerebral atrophies and encephalomalacias of infancy and childhood*. *Ag. Res. Nerv. & Ment. Dis. Proc.* 34: 199, 1955.
 30. Doll, E. A.; Phelps, W. M. y Melcher, R. T.: *Mental Deficiency due to Birth Injuries*. New York, Macmillan, 1932.
 31. Evans, P. R.: *Antecedentes of infantile cerebral palsy*. *Arch. Dis. Child.* 23: 213, 1948.
 32. Liliendfeld, A. M.; Pasamanick, B. y Rogers, M.: *Relationship between pregnancy experience and the development of certain neuropsychiatric disorders in childhood*. *Am. J. Pub. Health.* 45: 637, 1955.
 33. McGovern, J. y Yannet, H.: *Asymmetric spastic infantile cerebral palsy*. *Am. J. Dis. Child.* 74: 121, 1947.
 34. Rosenfeld, G. B. y Bradley, C.: *Childhood behavior sequelae of asphyxia in infancy*. *Pediatrics* 2: 74, 1948.
 35. Graham, F. K.; Ernhart, C. B.; Thurston, D. y Craft, M.: *Development three years after perinatal anoxia and other potentially damaging newborn experiences*. *Psychol. Monogr.* 76: 3, 1962.
 36. Corah, N. L.; Anthony, E. J.; Painter, P.; Stern, J. A. y Thurston, D.: *Effects of perinatal anoxia after seven years*. *Psychol. Monogr.* 79: 3, 1965.
 37. Apgar, V.; Girdany, B. R.; McIntosh, R. y Taylor, H. C.: *Neonatal anoxia: a study of the relation of oxygenation at birth to intellectual development*. *Pediatrics* 15: 653, 1955.
 38. Schachter, F. y Apgar, V.: *Perinatal asphyxia and psychologic signs of brain damage in childhood*. *Pediatrics* 24: 1016, 1959.
 39. Perinatal Research Branch, National Institute of Neurological Disease and Blindness, National Institutes of Health. *Annual Reports on the Collaborative Study of Cerebral Palsy and Other Childhood Disorders*. Washington, U. S. Public Health Service, Department of Health, Education, and Welfare. 1960-1967.
 40. Prechtl, H. F. R.: *Prognostic value of neurological signs in the newborn infant*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 58: 3, 1965.
 41. Teuber, H. L. y Rudel, R. G.: *Behavior after cerebral lesions in children and adults*. *Develop. Med. Child. Neurol.* 4: 3, 1962.
 42. Knobloch, H. y Pasamanick, B.: *Prospective studies on the epidemiology of reproductive casualty: methods, findings and some implications*. *Merril-Palmer Quart.* 12: 27, 1966.
 43. Drillien, C. M.: *The incidence of mental and physical handicaps in school-age children of very low birth weight*. *Pediatrics* 27: 452, 1961.
 44. Darke, R. A.: *Late effects of severe*

- asphyxia neonatorum*. J. Pediat. 24: 148, 1944.
45. Benaron, H.; Tucher, B. E.; Andrews, J. P.; Boshes, B.; Cohen, J.; Fromm, F. y Yacorzynski, G. K.: *Effects of anoxia during labor and immediately after birth on the subsequent development of the child*. Amer. J. Obstet. Gynec. 80: 1129, 1960.
 46. Benaron, H.; Brown, M.; Tucher, B. E.; Wentz, V. y Yacorzynski, G. K.: *The remote effect of prolonged labor with spontaneous delivery on the child*. Amer. J. Obstet. Gynec. 66: 551, 1953.
 47. Schachter, M.: *Observations on the prognosis of children born following trauma at birth*. Amer. J. Ment. Deficit. 54: 456, 1950.
 49. Bolin, B. J.: *An investigation of relationship between birth duration and childhood anxiety*. J. Ment. Sci. 105: 1045, 1959.
 50. Fraser, M. S. y Wilks, J.: *The residual effects of neonatal asphyxia*. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 66: 748, 1959.
 51. Campbell, W.; Cheeseman, E. y Kilpatrick, A.: *The effects of neonatal asphyxia on physical and mental development*. Arch. Dis. Child. 25: 351, 1950.
 52. Kawi, A. y Pasamanick, V.: *Prenatal and paranatal factors in the development of childhood reading disorders*. Monogr. Soc. Res. Child. Develop. 24: 73, 1959.
 53. Usdin, G. L. y Weil, M. L.: *Effect of apnea neonatorum on intellectual development*. Pediatrics 9: 387, 1952.
 54. McPhail, F. L. y Hall, E. L.: *Consideration of cause and possible later effect of anoxia in the newborn infant*. Amer. J. Obstet. Gynec. 42: 886, 1941.
 55. Keith, H. M. y Gage, R. P.: *Neurologic lesions in relations to asphyxia of the newborn and factors of pregnancy: Long-term follow-up*. Pediatrics 62: 616, 1960.
 56. Werner, E.; Bierman, J. M.; French, F. E.; Simonians, K.; Connor, A.; Smith, R. y Campbell, M.: *Reproductive and environmental casualties: a report on the 10 year follow-up of the children in the Kauai pregnancy study*. Pediatrics 42: 112, 1968.
 57. Graham, F. K.; Pennoyer, M. M.; Caldwell, B. M.; Greenman, M. y Hartmann, A. F.: *Relationship between clinical status and behavior test performance in a newborn group with histories suggesting anoxia*. J. Pediat. 59: 177, 1957.
 58. Prechtl, H. F. R.: *The long term value of the neurological examination of the newborn infant*. En: *Child Neurology and Cerebral Palsy*. Little Club Clinics in Developmental Medicine, No. 2. London Medical Advisory Committee of National Spastics Society, 1960.
 59. McGrade, B. J.; Kessen, W. y Leutzendorff, A.: *Activity in the human newborn as related to delivery difficulty*. Child. Develop. 36: 73, 1965.
 60. Honzik, M. P.; Hutchings, J. J. y Bur-nip, S. R.: *Birth record assessments and test performance at eight months*. Amer. J. Dis. Child. 109: 416, 1965.
 61. Stechler, G.: *A longitudinal follow-up of neonatal apnea*. Child. Develop. 35: 333, 1964.
 62. McKinney, L. G.: *Asphyxia neonatorum in relation to mental retardation current studies in man*. En: *Neurological and Psychological Deficits of Asphyxia neonatorum*. Windle, W. F. (Ed.). Springfield. Charles C. Thomas 1958.
 63. Werner, E.; Simonian, K.; Bierman, J. M. y French, F. E.: *Cumulative effect of perinatal complications and deprived environment on physical, intellectual and social development of pre-school children*. Pediatrics 39: 490, 1967.
 64. Drage, J. S. y Berendes, H.: *Apgar scores and outcome of the newborn*. Pediat. Clin. North. Am. 13: 635, 1966.
 65. Keith, H. M.; Norval, M. A. y Hunt, A. B.: *Neurologic lesions in relation to the sequelae of birth injury*. Neurology 3: 139, 1953.
 66. Creamer, B.: *Toxaemia of pregnancy and the child*. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 62: 914, 1955.
 67. Pasamanick, B. y Lilienfeld, A. M.: *Association of maternal and fetal factors with the development of mental deficiency. I. Abnormalities in the prenatal and paranatal periods*. J.A.M.A. 159: 155, 1955.
 - 67a. Lilienfeld, A. M. y Pasamanick, B.: *The association of maternal and fetal factors with the development of mental deficiency. II. Relationship to maternal age, birth order, previous reproductive loss and degree of mental de-*

- ficiency. Amer. J. Ment. Defic. 60: 557, 1956.
- 67b. Rogers, M. E.; Lilienfeld, A. M. y Pasmannick, B.: *Prenatal and paranatal factors in the development of childhood behaviour disorders*. Acta Psychiat. Scand. Suppl. 102, 1956.
68. Barker, D. J. P.: *Low intelligence and obstetric complications*. Brit. J. Prev. Soc. Med. 20: 15, 1966.
69. Barker, D. J. P. y Edwards, J. H.: *Obstetric complications and school performance*. Brit. Med. J. 2: 695, 1967.
70. Buck, C.; Gregg, R.; Stawraky, K.; y Brown, G.: *The effect of single prenatal complications upon the development of children of mature birth-weight*. Pediatrics 43: 492, 1969.
71. Liberson, W. T. y Frazier, W. H.: *Evaluation of E. E. G. patterns of newborn babies*. Amer. J. Psychiat. 118: 1125, 1962.
72. Drillien, C. M.: *The growth and development of the prematurely born infant*. Edinburgh. E. & S. Livingstone Ltd., 1964.
73. Baird, D.: *The contribution of obstetrical factors to serious physical and mental handicap in children*. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 66: 743, 1959.
74. Govan, A. D. T.: *Asphyxia and shock in the newborn*. Lancet 2: 839, 1949.
75. Cornblath, M., y Schwartz, R.: *Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1966.
76. Shelley, H. J.: *Carbohydrate reserves in the newborn infant*. Brit. Med. J. I: 273, 1964.
77. Gibbs, F. A.; Williams, D. y Gibbs, E. L.: *Modification of cortical frequency spectrum by changes in CO₂, blood sugar and O₂*. J. Neurophysiol. 3: 49, 1940.
78. Lawrence, R. E.; Meyer, A. y Nevin, S.: *The pathological changes in the brain in fatal hypoglycemia*. Quart. J. Med. 11: 181, 1942.
79. Bloom, B. S.: *Stability and Change in Human Characteristics*. New York, Wiley Co., 1964.
- 79a. Robinson, N. M. y Robinson, H. B.: *A follow-up study of children of low birth weight and control children at school age*. Pediatrics. 35: 425, 1965.
- 79b. Dann, M.; Levine, S. Z. y New, E. V.: *A long-term follow-up study of small premature infants*. Pediatrics 33: 945, 1964.
80. Alm, I.: *The long-term prognosis for prematurely born children. A follow-up study of 999 premature boys born in wedlock and of 1002 controls*. Acta Paediat. Suppl. 94: 42, 1953.
- 80a. Lubchenco, L. O.; Horner, F. A., Reed, L. A.; Hix, I. E.; Metcalf, O.; Cohig, R.; Elliott, A. C. y Bourg, M.: *Sequelae of premature birth*. Am. J. Dis. Child. 106: 101, 1963.
- 80b. Douglas, J. W. B.: *"Premature" children at primary school*. Brit. Med. J. I: 1008, 1960.
- 80c. Grewar, D. A. I.; Medovy, H. y Wylie, K. O.: *The fate of ex-premature prognosis of prematurity*. Canad. M. Ass. J. 186: 1008, 1962.
- 80d. Heiner, C. B.; Cutler, R. y Freedman, A. M.: *Neurological sequelae of premature birth*. Am. J. Dis. Child. 108: 122, 1964.
81. Eaves, L.; Nuttall, J. C.; Klonoff, H. y Dunn, H. G.: *Development and psychological tests scores in children of low birth weight*. Pediatrics 45: 9, 1970.
82. Drillien, C. M.: *Studies in mental handicap: II. Some obstetric factors of possible etiologic significance*. Arch. Dis. Childhood. 43: 283, 1968.