

# Trastornos del neurodesarrollo en niños con antecedente de hemorragia subependimaria/ intraventricular a los tres años de edad

Luis Alberto Fernández-Carrocerá,\* Edith González-Mora\*\*

Recepción versión modificada: 22 de agosto de 2003

aceptación: 11 de febrero de 2004

## Resumen

*Introducción:* la hemorragia subependimaria/intraventricular es una complicación frecuente de los recién nacidos prematuros. El objetivo del presente estudio fue evaluar su repercusión en el neurodesarrollo a los tres años de edad.

*Material y métodos:* diagnóstico de hemorragia intraventricular en cualquiera de sus grados durante el periodo neonatal, según clasificación de Papille por medio de ultrasonido transfontanelar, con valoración neurológica a los tres años de edad. Se estudiaron 124 niños, ordenados en cuatro grupos conforme al grado de hemorragia: grado I, 14 pacientes; grado II, 84; grado III 22, y grado IV, 9.

*Resultados:* la morbilidad fue semejante en todos los grupos, sólo la hidrocefalia predominó con 73% para el grado III y la enfermedad crónica pulmonar en el grado IV con 77%. La muestra presentó 45% de alteraciones neurológicas, el mayor porcentaje fue para el grado IV con 89%, con razón de momios para los grados de hemorragia III/IV de 3.51 IC 95% 1.49-8.28  $p = 0.005$ . La escala de Terman Merrill (I.Q) mostró puntajes por abajo del promedio para los grados II y III y para la grado IV el 45% presentó retraso mental. Para la audición no existieron diferencias estadísticamente significativas.

*Conclusión:* a mayor grado de hemorragia las alteraciones neurológicas fueron más frecuentes, con riesgo aumentado para los grados III/IV. Para la hemorragia grado IV el 45% de los pacientes tuvieron retraso mental. Las patologías con frecuencia significativa para la hemorragia grado III/IV fueron la hidrocefalia y la enfermedad pulmonar crónica.

**Palabras clave:** Prematurez, neurodesarrollo, hemorragia cerebral.

## Summary

*Intraventricular and subependymal hemorrhage are common complications among preterm infants. The aim of the present study was to assess its implication in the neurodevelopment at 3 years of age.*

*Material and methods:* cerebral ultrasonography with evidence of any stage of intraventricular hemorrhage (Papille's classification) during neonatal period and a neurologic evaluation at 3 years of age were performed on each patient. One hundred twenty four patients were enrolled and assigned to four groups according the intraventricular hemorrhage (IVH) stage: Grade I, 14 patients, grade II, 84, grade III, 22, and grade IV nine patients.

*Results:* morbidity was similar for all groups; hydrocephalus was more frequent in group III (73%), and in group IV chronic pulmonary disease (77%) was more frequent. Forty five percent of the sample showed neurologic alterations with the greatest proportion in group IV (89%); OR for groups III and IV was 3.51 with a 95% confidence interval of (1.49, 8.28  $p = 0.005$ ). Grades III&IV showed lowest Terman Merrill scores and grade IV scores were within the range of mental retardation. No statistical difference was found between grades at audition evaluation.

*Conclusions:* neurologic alterations were greater in poorer grades of IVH, and risk will increment for grades III and IV. Associated pathologies for IVH grades III and IV were hydrocephalus and chronic pulmonary disease.

**Key words:** Preterm infants, neurodevelopment, cerebral hemorrhage.

\*Subdirector de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología.

\*\*Médico Adscrito al Servicio de Neonatología del Centro Médico 20 de Noviembre del ISSSTE.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Luis Alberto Fernández Carrocerá. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800. Colonia Lomas Virreyes. 11000 México D.F.

## Introducción

La hemorragia subependimaria/intraventricular (HSE/IV) es una complicación frecuente en los recién nacidos prematuros. La utilización de ultrasonido transfontanelar permite su detección temprana y delimitación anatómica específica.<sup>12</sup> Su incidencia en la década pasada se informa de 40 a 60%; los estudios recientes informan 40% en recién nacidos prematuros por debajo de 1500g de peso al nacer y los últimos refieren 20%.<sup>3-7</sup>

El grado de hemorragia se relaciona en el corto plazo con mortalidad y entre las secuelas la más frecuente en el grado III y IV es la hidrocefalia. La mortalidad para la hemorragia grado III es de 10% y presentan hidrocefalia 20%; para la grado IV la mortalidad es de 50 a 60% y presentan hidrocefalia de 65 a 100%.<sup>8,9</sup>

A largo plazo el desarrollo neurológico en pacientes con hemorragias grado I y II, se relaciona con trastornos transitorios o alteraciones sutiles durante el primer año de edad posnatal, los cuales con frecuencia se normalizan al final del mismo. Se observan principalmente alteraciones en el tono, (hipertonia o hipotonía) la coordinación motora (tanto fina como gruesa) y los reflejos.<sup>10,11</sup> En la etapa preescolar hasta el 87% son normales, y el 6.5% continúa con secuelas menores en tono y/o reflejos.<sup>12</sup> Con relación al cociente intelectual (IQ) se informan alteraciones leves con puntajes de 71 a 84. También se ha informado el mismo porcentaje (6.5) para secuelas mayores que incluyen cualquier forma de parálisis cerebral, IQ menor de 70, hipoacusia con necesidad de auxiliar auditivo, ceguera uni o bilateral secundaria a fibroplasia retrolental.<sup>13,14</sup>

Durante los años escolares en el área cognoscitiva, no se encuentran diferencias significativas entre los niños con ultrasonografía transfontanelar normal y hemorragias grado I/II, aunque éstos tienen puntajes más bajos en todas las valoraciones.<sup>15</sup>

En los niños con hemorragia grados III o IV las valoraciones neurológicas para el primer año de vida no son normales, y mejoran considerablemente al final del mismo; sin embargo los que tienen hidrocefalia o leucomalacia persisten con alteraciones. Aproximadamente 40%, referido como normal puede tener alteraciones sutiles en etapas posteriores cuando a la hemorragia se asocia al peso muy bajo para la edad gestacional. Durante la etapa preescolar, entre 14 a 39% tienen desarrollo normal, algunos secuelas menores de 11 a 14% y secuelas mayores de 50 a 72%.<sup>6</sup> La parálisis cerebral casi siempre está presente en estos grados y en particular en niños con leucomalacia periventricular.<sup>17,18</sup>

Estudios de las últimas décadas con niños de edad escolar y antecedente de hemorragia severa, (Grado IV) informan anormalidades neurológicas, disfunciones cognoscitivas, daño neuromotor, déficit en el lenguaje, la

atención, el aprendizaje y en las destrezas manuales, hiperactividad y dificultades motoras, visuales e hipoacusia bilateral sensorio-neural.<sup>19,20</sup>

La dilatación ventricular y la atrofia cerebral han demostrado ser predictores independientes significativos de deterioro del neurodesarrollo, desempeño escolar o aprovechamiento.<sup>21-23</sup>

El objetivo del presente estudio es evaluar la repercusión a los tres años de edad de la hemorragia subependimaria intraventricular en el neurodesarrollo en un grupo de niños nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología de México.

## Material y métodos

El estudio se realizó en niños pertenecientes al departamento de seguimiento pediátrico del Instituto Nacional de Perinatología. El Instituto es un centro de atención de embarazos de alto riesgo con 6000 nacimientos al año. Cuenta con 16 cunas de terapia intensiva neonatal donde ingresan anualmente entre 350 a 400 recién nacidos.

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Haber nacido en el Instituto.
- b) Contar con ultrasonido transfontanelar corroborando hemorragia subependimaria intraventricular en cualquiera de sus grados, según la clasificación de Papile.<sup>24</sup>
- c) Con valoración neurológica, audiológica y psicológica a los tres años de edad,

De exclusión:

- a) Malformaciones mayores.
- b) No aceptación de los padres.

Las variables de estudio fueron: edad gestacional, peso, Apgar, días de oxígeno, morbilidad neonatal, condición neurológica, audiológica de lenguaje y psicológica.

Se estudiaron a 129 niños, ordenados en cuatro grupos conforme al grado de hemorragia; grado I, 14 pacientes, grado II, 84, grado III, 22 y grado IV, 9.

El estudio ultrasonográfico fue realizado en todos los casos por una sola persona experta en ultrasonografía cerebral. El diagnóstico se realizó durante la primer semana de vida.

Los instrumentos de valoración utilizados fueron:

1. Exploración neurológica de Mayo.<sup>25</sup> Se clasificaron como normales cuando tuvieron buenos resultados en todos los indicadores de la prueba y como alterados cuando tuvieron resultados anormales en dos o más indicadores.

Cuadro I. Condición neurológica de acuerdo al grado de hemorragia

Valoración neurológica	Grado I N=14(%)	Grado II N=84(%)	Grado III N=22(%)	Grado IV N=9(%)	Total N=129(%)
Normal	9(64)	52(62)	9(41)	1(11)	71(55)
Alterada	5(36)	32(38)	13(59)	8(89)	58(45)
Alteraciones de la motilidad					
monoparesia	1(7)		1(5)		2(1)
hemiparesia		3(3.5)	3(14)	1(11)	7(5)
cuadriparesia		5(6)	3(14)	2(22)	10(7)
espasticidad	1(7)	8(9)	5(23)	5(55)	19(15)

Valoración neurológica  $\chi^2 = 10.88$   $p < 0.05$ .

2. Valoración audiométrica, se realizó de los seis a 24 meses mediante audiometría de campo, con búsqueda de reflejo de orientación auditivo visual con un audiómetro MAICO. Después de los dos años se realizó audiometría tonal utilizando frecuencias de 125 a 8000 Hz en una cámara sonoamortiguada de dos por dos metros.

Se consideró normal cuando se localizó la fuente sonora en uno y otro lados entre 10 a 40 dB.<sup>26</sup>

3. El lenguaje se evaluó mediante la guía elaborada del servicio de comunicación humana del Instituto; considerando como normal al que cumplió con los requisitos para la edad y retraso cuando se encontró tres meses por debajo de la edad real.<sup>27</sup>
4. Valoración Terman Merrill. Evalúa cuatro áreas: razonamiento verbal, abstracción visual, razonamiento numérico y memoria a corto plazo, Se clasifica de acuerdo al puntaje en:

- muy superior con un IQ >132
- superior con IQ 121 - 131
- por arriba del promedio IQ 111- 120
- promedio IQ 89 - 110
- por abajo del promedio IQ 79 - 88
- lento aprendizaje IQ 68-78
- retardo mental IQ < 67

Para el análisis de los datos se utilizaron frecuencia, porcentajes, medias, desviación estándar Ji cuadrada, ANOVA y razón de momios con un nivel de confianza de 95%.

## Resultados

El promedio de edad gestacional fue de 31 semanas con una desviación estándar (d.e) de 2.1 y peso promedio de

1420g d.e. 511 g; la distribución de peso por subgrupos fue semejante para hemorragia grado I, (1338g, d.e 375g) y IV (1364g, d.e. 352g). El puntaje de Apgar al minuto fue más bajo para los grados III y IV; a los cinco minutos más del 70% de los grados I a III tuvo Apgar mayor de siete, mientras que para el grado IV sólo 44%.

La media de días de oxígeno fue de 46 d.e. 36.7, La mayor fue para la grado III, 50 días d.e. 31.9 y grado IV, con 60 días d.e. 37.5.

La morbilidad fue semejante en todos los grupos, sólo la hidrocefalia tuvo una frecuencia mayor 73% en la grado III, y la enfermedad crónica pulmonar en la grado IV, con 77%. En la muestra, 45 % presentó alteraciones neurológicas (de leves a graves). En el cuadro I se observa, cómo a mayor grado de hemorragia, mayor número de alteraciones. El mayor porcentaje de alteraciones graves se encontró en la grado IV con 89%, ( $p < 0.05$ ) predominando la cuadriparesia y la espasticidad, razón de momios (RM) para hemorragia III/IV 3.51 IC 95% 1.49-8.28  $p = 0.005$  (cuadro IV).

El puntaje global de la escala de Terman Merrill para la hemorragia grado I se encuentra en el promedio, sin embargo para los grados II y III, aunque el mayor porcentaje está dentro del promedio, es notorio el aumento de pacientes por abajo del promedio; para la grado IV todos los pacientes está por debajo del promedio, 45% con retardo mental. (ANOVA  $F = 110.13$   $p = 0.000000$ ). RM 2.81 IC 95% 1.07-7.34  $p = 0.05$  (cuadros II y IV).

De las alteraciones en la audición, 33% se encontró en la hemorragia grado IV, aunque no existió diferencia estadísticamente significativa. La alteración, en todos los casos fue bilateral y grave. En el lenguaje, la alteración fue progresiva a mayor grado de hemorragia, (grado IV 78%) aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas, la alteración del lenguaje tipo audiogénico también fue mayor para la hemorragia grado IV. La RM no indica aumento de riesgo (cuadro III y IV).

Cuadro II. Promedio y clasificación del I.Q. de acuerdo al grado de hemorragia

Clasificación I.Q. *puntaje promedio	Grado I N=11(%) 92.7 d.e 10.1	Grado II N=61(%) 87 d.e 14.1	Grado III N=16(%) 82.1 d.e 14.9	Grado IV N=9(%) 65 d.e 16.7	Total N=97(%) 86.8 d.e 13.9
Márgenes					
>131 muy superior	0	1(1)	0	0	1(1)
121-131 superior	0	0	0	0	0
111-120 por arriba del promedio	0	0	0	0	0
89-110 promedio	7(64)	28(46)	6(38)	0	41(42)
78-88 por abajo del promedio	2(18)	21(35)	6(38)	3(33)	32(33)
68-77 lento aprendizaje	2(18)	8(13)	2(12)	2(22)	14(14)
< 68 retardo mental	0	3(5)	2(12)	4(45)	9(9)

\*ANOVA  $F= 110.1$   $P= 0.000000$  d.e= desviación estándar.

## Discusión

La hemorragia intraventricular es una patología que influye a corto y largo plazo sobre la evolución neurológica de los neonatos que la padecen; sin embargo existen otros factores que no se pueden aislar y que contribuyen a la evolución neurológica, entre éstos, la prematuridad, el bajo peso al nacer, la asfixia perinatal y la enfermedad pulmonar crónica, así como la necesidad de ventilación mecánica. Otros autores dan mayor importancia a los días de requerimiento de oxígeno, así como a las alteraciones metabólicas principalmente la hipoglucemia.<sup>10,28-30</sup> En este estudio no se observaron diferencias significativas en edad gestacional y peso. En la depresión al nacer tomando como parámetro la evaluación de Apgar se observa claramente que los pacientes con hemorragia grave (grados III y IV) tuvieron puntajes más bajos al minuto, y ninguna diferencia significativa a los cinco minutos debido probablemente a lo pequeño de la muestra en estos grados; sin embargo, para la grado IV los días de requerimiento de oxígeno fueron mayores, así como la presencia de enfermedad pulmonar crónica.

Las lesiones predictivas de futuras secuelas, incluyen hemorragia grado III y IV, ventriculomegalia, ecodensidades periventriculares intraparenquimatosas y leucomalacia periventricular.<sup>16,22,31-33</sup>

En la valoración neurológica, como ya lo han referido numerosos autores<sup>5,34,35</sup> se observan predominantemente alteraciones mínimas para la hemorragia grado I, aunque un porcentaje pequeño puede presentar secuelas graves; al aumentar el grado de hemorragia, las lesiones o secuelas aumentan en gravedad, como se observa en el presente trabajo, en la grado II la

cuadriparesia fue de 6%. Precht<sup>36</sup> ha establecido que la espasticidad tiene una relación marcada con la mala evolución a largo plazo, y que se puede observar en etapas tempranas antes de los 18 meses de vida al observar la calidad de los movimientos en los lactantes.

Brozynsky<sup>37</sup> relaciona la hemorragia intraventricular con alteraciones en el patrón motor; sin embargo éstas tienden a disminuir con la edad, mientras que las que se observan asociadas a ventilación prolongada tienden a permanecer iguales.

El daño neurológico grave, incluyendo grados severos de retinopatía ha sido asociado con hemorragia grado III o IV y requerimientos de oxígeno elevados y prolongados, en este estudio 59% del grupo de hemorragia grado III presentó exploración neurológica anormal, predominando la espasticidad; en la grado IV el 100% tuvo parálisis cerebral RM 3.51 IC 95% 1.49-8.28. Se ha sugerido que la parálisis cerebral ocurre en los recién nacidos de muy bajo peso y está relacionada con la lesión periventricular; sin embargo esta lesión no ocurre en forma aislada.<sup>38-40</sup> La diaplejía, se ha asociado con variables antenatales, y la hemiplejía, la cuadriplejía con complicaciones neonatales y con anomalías en el ultrasonido.<sup>41,42</sup>

En la evaluación de Terman-Merril 56% fue anormal y el cociente intelectual fue disminuyendo a mayor grado de hemorragia; aunque también 9% de los pacientes con HIV grado I presentaron alteraciones en las subescalas de razonamiento verbal y numérico, 27%, en razonamiento de abstracción visual y 45% con valores por abajo del promedio en memoria a corto plazo, lo que también ha sido observado por otros autores<sup>14,21,43</sup> incluso se ha informado asociación de estas alteraciones con factores sociodemográficos.<sup>44-46</sup>

Cuadro III. Resultados de la audición y el lenguaje de acuerdo al grado de hemorragia

Valoraciones	Grado I N=14(%)	Grado II N=83(%)	Grado III N=22(%)	Grado IV N=9(%)	Total N=128(%)
<b>Audición</b>					
Normal	12(86)	74(89)	19(86)	6(67)	111(87)
Alterada	2(14)	9(11)	3(14)	3(33)	17(13)
<b>Grado de pérdida auditiva</b>					
Grave	2(14)	7(8)	1(5)	3(33)	13(10)
Profunda		2(3)	2(9)		4(3)
<b>Lenguaje</b>					
Normal	10(71)	52(63)	12(55)	2(23)	76(59)
Alterado	4(29)	31(37)	10(45)	7(78)	52(41)
Lenguaje expresivo	2(14)	19(23)	5(23)	3(33)	29(23)
Lenguaje audiogéno	2(14)	9(11)	3(14)	3(33)	17(13)
Otros		3(3)	2(9)	1(11)	6(5)

$\chi^2$  audición 5.85  $p = 0.119$  lenguaje 6.57  $p = 0.087$ .

La enfermedad pulmonar crónica asociada a peso muy bajo al nacer en supervivientes de la UCIN se ha relacionado con pobre desarrollo motor a los tres años de edad, después de controlar otros riesgos; también se ha observado mayor frecuencia de retardo mental. En el presente estudio la enfermedad pulmonar estuvo presente en todos los grados de hemorragia; sin embargo en la grado IV fue mayor (77%).<sup>47,48</sup>

En cuanto a la audición la anomalía se presentó en todos los grados de hemorragia, la alteración profunda predominó en el grado III y la grave en el grado IV, sin que se encontrara aumento de riesgo cuando se compararon con los grados I/II.

La alteración en el lenguaje fue desde 25% para la grado I hasta 78% en la grado IV, predominando la alteración en lenguaje expresivo para los grados I a III, 50% de las alteraciones de la grado IV correspondieron a alteraciones sensorineurales. Se ha reportado que niños que persistentemente tuvieron ultrasonido cerebral normal pero eran de peso bajo al nacer tuvieron resultados bajos para la escala de vocabulario (WPPSI); es posible que las lesiones hemorrágicas o isquémicas invisibles al ultrasonido estuvieran presentes, pero no fueron lo suficientemente importantes para que pudieran ser detectadas; por lo que se ha hipotetizado que sea el resultado de otros factores como la desnutrición, la hipoglucemia subclínica, o la falta de estimulación temprana.<sup>49</sup>

Resnick<sup>44,45</sup> ha asociado significativamente las alteraciones físicas, sensoriales y el retraso mental profundo

con factores perinatales (Apgar bajo a los cinco minutos, alteraciones en el ultrasonido, hipoglucemia etcétera); los factores sociodemográficos no parecieron tener efecto sobre las alteraciones con excepción de la raza sobre las secuelas físicas y la educación materna sobre el retraso mental profundo; sin embargo otros autores,<sup>46,50,51</sup> han asociado las alteraciones del habla y el lenguaje con problemas sociodemográficos y solamente con un factor perinatal, el transporte neonatal de un centro a otro. Los signos de daño parenquimatoso independientemente de asociación con hemorragia son indicadores de desarrollo anormal principalmente para secuelas mayores o parálisis cerebral.<sup>52-54</sup>

Aunque el ultrasonido sigue siendo el mejor instrumento para diagnóstico de hemorragia por su sensibilidad y fácil aplicación a la cama del enfermo, actualmente la resonancia magnética está avanzado en el diagnóstico más fino de estas lesiones y otras producidas en la sustancia blanca (reducción del volumen, alteraciones quísticas y del cuerpo calloso) o gris (aumento del espacio subaracnoideo) encontrándose como factores de riesgo entre otros la hipotensión, la utilización de agentes inotrópicos, la presencia de infección perinatal etcétera, lo interesante de este procedimiento es la correlación de las lesiones anatómicas con la evolución del neurodesarrollo, sin embargo la limitación es la de no poder realizar el estudio a la cabecera del paciente.<sup>55</sup>

Estudios recientes sobre leucomalacia periventricular (complicación frecuente de la hemorragia grado IV) han sugerido el posible valor predictivo del electroencefalo-

Cuadro IV. Razón de momios de las diferentes valoraciones para hemorragia grado III/IV contra grado I/II

Valoración	Grado III/IV	Grado I/II	Rm (IC 95% ) p
Neurológica alterada	21/31	37/99	3.51 (1.49-8.28) 0.005
Audición alterada	6/31	11/97	1.87 (0.63-5.58) 0.40
Lenguaje alterado	17/31	35/97	2.15 (0.94-4.88) 0.10
I.Q	17/25	31/72	2.81 (1.07-7.34) 0.05

grama en relación a la aparición de ciertas ondas agudas con un neurodesarrollo adverso asociado con lesiones de la sustancia blanca causadas por la leucomalacia, incluso estas ondas pueden aparecer una o dos semanas antes de los hallazgos ultrasonográficos.<sup>56</sup>

En conclusión, el riesgo de presentar alteraciones neurológicas aumenta a medida que el grado de hemorragia es mayor, aunque en las hemorragias grado I y II también se presentaron. Fue significativa la observación de que el cociente intelectual se encuentra por debajo del promedio para toda la muestra; para la hemorragia grado IV 45% de los pacientes presentaron retardo mental.

Aunque la morbilidad neonatal fue parecida, sobresalen la hidrocefalia y la enfermedad crónica pulmonar para los grados III/IV. La hemorragia subependimaria/intraventricular continúa siendo un reto para la neonatología debido al aumento en la supervivencia de neonatos de muy bajo peso al nacer y corta edad gestacional, Posiblemente el futuro se encuentre en la prevención del parto prematuro y las medidas farmacológicas (esteroides, indometacina, fenobarbital etcétera) así como en el mejoramiento de la tecnología utilizada en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

## Referencias

- Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant-current concepts. Part I. *Ann Neurol* 1989;25:3-11.
- Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant-current concepts. Part II. *Ann Neurol* 1989;25:109-116.
- Ahmann PA. Intraventricular hemorrhage in high risk premature infants: incidence and outcome. *Ann Neurol* 1980;8:118-124.
- Philip AGS. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980's. *Pediatrics* 1989;84:797-801.
- Hanigan WC, Morgan AM, Anderson RJ, Bradle P, Cohen HS, Cusak TJ, Thomas-McCauley T, Miller TC. Incidence and neurodevelopmental outcome of periventricular hemorrhage and hydrocephalus in a regional population of very low birth weight infants. *Neurosurgery* 1991;29:701-706.
- Hawgood S, Spong J, Yu VYH. Intraventricular hemorrhage. Incidence and outcome in a population of very-low-birth weight infant. *Am J Dis Child* 1984;138:136-39.
- Van De Bor M, Van Bel F, Lineman R, Ruys JH. Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm Infants. *AJDC* 1986;140:1125-1130.
- Avery B. *Neonatology*. Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott Co.;1994. pp. 1127-1134.
- Brann BS, Qualls C, Papile L, Wells L, Werner S. Measurement of progressive cerebral ventriculomegaly in infants after grades III and IV intraventricular hemorrhages. *J Pediatr* 1990;117:615-621.
- Anderson AE, Wildin SR, Woodside M, Swank PR, Smith K.E, Denson SE, Miller CL, Butler IJ, Landry SH. Severity of Medical and neurologic Complications as a determinant of neurodevelopmental outcome at 6 and 12 months in very low birth weight infants. *J Child Neurol* 1996;11:215-219.
- Dubowitz LMS, Dubowitz V, Palmer PG, Miller G, Fawer CL, Levene MI. Correlation of neurologic assessment in the preterm newborn infant with outcome at 1 year. *J Pediatr* 1984;105:452-456.
- Futagi Y, Tagawa T, Otani K. Primitive reflex profiles in infants: differences based on categories of neurological abnormality. *Brain Dev* 1992;14:294-298.
- Catto-Smith AG, Yu VYH, Bajuk B, Orgill AA, Astbury J. Effect of neonatal periventricular haemorrhage on neurodevelopmental outcome. *Arch Dis Child* 1985;60:8-11.
- Fazzi E, Lanzi G, Gerardo A, Ometto A, Orcesi S, Rondini G. Neurodevelopmental outcome in very-low-birth-weight infants with or without periventricular haemorrhage and/or leukomalacia. *Acta Paediatr* 1992;81:808-811.
- Roth SC, Baudin J, McCormick DC, Edwards AD, Townsend J, Stewart AL, Reynolds EOR. Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:755-768.
- Fazzi E, Orcesi S, Telesca C, Ometto A, Rondini G, Lanzi G. Neurodevelopmental outcome in very low birth weight infant at 24 months and 5 to 7 years of age: changing diagnosis. *Pediatr Neurol* 1997;17:240-248.
- Allan WC, Vohr B, Makuch RW, Katz KH, Ment LR. Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:580-585.
- Morgan AM, Aldag JC. Early Identification of cerebral palsy using a profile of abnormal motor patterns. *Pediatrics* 1996;98:692-697.
- Roth SC, Baudin J, Pezzani GM, Townsend J, Reynolds EOR, Stewart AL. Relation between neurodevelopmental status of very preterm infants at one and eight years. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:1049-1062.
- Scher MS, Dobson V, Carpenter NA, Guthrie RD. Visual and Neurological outcome of infant with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:353-365.
- Chaplin ER, Goldstein GW, Myerberg DZ, Hunt JV, Tooley WH. Posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm Infant. *Pediatrics* 1980;65:901-909.
- Guzzetta F, Mercuri E, Spano M. Mechanisms and evolution of the brain damage in neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Child Nerv Syst* 1995;11:293-296.
- Costello DW, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics* 1998;102:315-322.
- Papile LA. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
- Examen clínico neurológico, por Miembros de la Clínica de Mayo, La Prensa Médica Mexicana, S.A. de C.V. 3ª ed. reimpresión 1988.
- Lowe. Audiometría en el niño. Implicaciones pedagógicas. 1ª ed. México: Editorial Médica Panamericana;1981.
- Launay CL. Trastornos del lenguaje, la palabra y la voz en el niño. 2ª ed. Barcelona. España: Toray Masson;1984.
- Fernández CL, Cortázar ET, Garza MS, Rodríguez BL, Udaeta ME. Alteraciones del neurodesarrollo en el primer año de vida en neonatos que pesaron 2000 gramos o menos al nacer. *Neurología* 1992;7:98-101.
- Clark RH, Dykes FD, Bachman TE, Ashurst JT. Intraventricular hemorrhage and high-frequency ventilation: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatrics* 1996;98:1058-1061.
- Fernández CL, Barzola BA, Ortigosa CE, Ibarra RP, Martínez CC, Rodríguez PL, Barrera RR. Neurodesarrollo al año de edad en neonatos con peso igual o menor a 1000 g al nacer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:572-80.
- Guzzetta F, Shackelford GD, Volpe S, Periman JM, Volpe JJ. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics* 1986;78:995-1006.
- Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, Mitchell DG, Merton D. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1990;116:417-422.
- Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, Spitzer AR. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular

- leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996;98:918-24.
34. **Ford LM, Steichen J, Steichen A, Babcock D, Fogelson MH.** Neurologic status and Intracranial hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infant. *AJDC*. 1989;143:1186-1190.
  35. **Van de Bor M, Ens-Dokkum M, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloove-Vanhorick SP.** Outcome of periventricular-intraventricular haemorrhage at five years of age. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:33-41.
  36. **Precht HFR, Einspieler C, Cioni G, Bos FA, Ferrari F, Sontheimer D.** An early marker for neurological deficit after perinatal brain. *Lancet* 1997;349:1361-1363.
  37. **Bozynski MEA, Nelson MN, Malaton TAS, O'Donnell, Naughton PM, Vasani U, Meier WA, Ploughman L.** Prolonged mechanical ventilation and intracranial hemorrhage: impact on developmental progress through 18 months in infants weighing 1200 grams or less at birth. *Pediatrics* 1987;5:670-76.
  38. **Andersen G.** Prediction of outcome in 164 infant born after 24 to 28 weeks gestation. *Acta Paediatr Scand* 1989;(Suppl)360:56-61.
  39. **Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ.** Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infant: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1992;81:802-807.
  40. **Perlman JM, Risser R, Broyles RS.** Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-827.
  41. **Pikus HJ, Levy ML, Gans W, Mendel E, McComb JG.** Outcome, cost analysis, and long-term follow-up in preterm infants with massive grade IV germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997;40:983-989.
  42. **Bozynski MEA, Nelson MN, Genaze D, Rosati-Skertich C, Malaton TAS, Vasani U, Naughton PM.** Cranial ultrasonography and the prediction of cerebral palsy in infants weighing <1200 grams at birth. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:342-348.
  43. **Resch B, Gedermann A, Maurer U, Ritschl E, Muller W.** Neurodevelopmental outcome of hydrocephalus following intra-periventricular hemorrhage in preterm infants: short- and long-term results. *Child Nerv Syst* 1996;12:27-33.
  44. **Resnick MB, Stralka K, Carter RL, Ariet M, Bucciarelli RL, Furlough RR et al.** Effects of birth weight and sociodemographic variables on mental development of neonatal intensive care unit survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:374-378.
  45. **Resnick MB, Gomata SV, Carter RL, Ariet M, Roth J, Kilgore KL, et al.** Educational disabilities of neonatal intensive care graduates. *Pediatrics* 1998;102:308-314.
  46. **The Scottish Low Birthweight Study Group.** The Scottish Low Birthweight Study: II. Language attainment, cognitive status, and behavioural problems *Arch Dis Child* 1992;67:682-686.
  47. **Barrera RR, Fernández CL, Ortigosa CE, Martínez CC, Rodríguez PL, Ibarra RP.** Neurodesarrollo al año de vida en pacientes con displasia broncopulmonar. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:572-580.
  48. **Singer L, Yamashita T, Lillien L, Collin M, Baley J.** A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100:987-993.
  49. **Levene M, Dowling S, Graham M, Fogelman K., Galton M, Phillips M.** Impaired motor function (clumsiness) in 5 year old children: correlation with neonatal ultrasound scans. *Arch Dis Child* 1992;67:687-690.
  50. **Dall'Oglio AM, Bates E, Volterra V, Di Capua M, Pezzini G.** Early cognition, communication and language in children with focal brain Injury. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:1076-1098.
  51. **The Scottish Low Birthweight Study Group.** The Scottish Low Birthweight Study: I. Survival, growth, neuromotor and sensory impairment. *Arch Dis Child* 1992;67:675-681.
  52. **Waugh J, O'Callaghan MJ, Tudehope DI, Mohay HA, Burns YR, Gray PH, Rogers YM.** Prevalence and aetiology of neurological impairment in extremely low birthweight infants. *J Paediatr Child Health*, 1996;32:120-124.
  53. **Drillien CM, Pickering RM, Drummond MB.** Predictive value of screening for different areas of development. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:294-305.
  54. **Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A, Verhulst SJ.** Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis. *J Pediatr* 1989;115:515-520.
  55. **Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ.** Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 2003;143:171-179.
  56. **Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Sizuki M, Kidokoro H, Kuno K, Watanabe K.** Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2003;143:26-30.