



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

TITULO DE LA TESIS:

"RESULTADOS DEL NEURODESARROLLO A LOS 2 AÑOS DE EDAD DE LOS
RECIEN NACIDOS PRETÉRMINO TARDIO"

T E S I S

Que para obtener el título de:
especialista en

NEONATOLOGÍA

Presenta

Dra. Miriam Arcelia Chávez López

Dra. Silvia Romero Maldonado
Profesora titular del curso de especialización

Dra. Martina Angélica Guido Campuzano
Director de tesis



INPer

México,D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS

RESULTADOS DEL NEURODESARROLLO A LOS DOS AÑOS DE
EDAD DE LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO TARDÍO



DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD



DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA



DRA. MARTINA ANGÉLICA GUIDO CAMPUZANO
TUTOR DE TESIS



DRA. MARTINA ANGÉLICA GUIDO CAMPUZANO
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE:

Resumen.....	4
Planteamiento del problema.....	6
Marco Teórico.....	7
Objetivos.....	23
Justificación.....	24
Diseño del estudio.....	24
Resultados	28
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33
Tablas.....	35

INTRODUCCIÓN. El recién nacido pretérmino tardío constituye un grupo epidemiológicamente importante dentro del grupo de los recién nacidos prematuros y graduados de la UCIN, sin embargo, el alcance de los resultados adversos del desarrollo en sus primeros años sigue siendo en gran medida desconocido. El desarrollo del cerebro es vulnerable al daño durante esta activa y muy importante etapa del desarrollo cerebral fetal por lo que es importante el cuidado y la monitorización neurológica de estos infantes.

OBJETIVO: Describir como es el neurodesarrollo a los 2 años de edad, de los infantes pretérmino tardío

MATERIAL Y MÉTODOS. Realizamos un estudio descriptivo, de una cohorte, longitudinal y retrospectivo, a los 2 años de edad de infantes que fueron pretérmino tardío y que fueron ingresados al servicio de Seguimiento Pediátrico del Instituto Nacional de Perinatología, del 1° de enero de 2000 al 31 de diciembre del 2013. Se realizaron frecuencias simples, porcentajes, para variables cualitativas y cuantitativas y Análisis de varianza.

RESULTADOS. Ingresaron al servicio de Seguimiento Pediátrico 777 (100%) pacientes prematuros tardíos del 2000 al 2012, se revisaron 220 (28.3%) niños a los 2 años de edad. La edad gestacional promedio fue de 34.8 SDG, peso promedio al nacimiento de 1759gr, recibiendo esquema de maduración pulmonar fue el 45.45%. La patología materna más frecuente fue Preeclampsia. De las maniobras de reanimación el 56.8% recibió oxígeno indirecto. La patología neonatal que más se presentó fue Síndrome de Dificultad respiratoria con 63%.

El 18% presentó alguna patología neurológica siendo la más frecuente neuroinfección y leucomalacia periventricular (2.2%), el 6.3% desarrollo displasia broncopulmonar. A los 12 meses los resultados del A miel Tison se reportó normal 45.9% y anormal 54.09%. A los 2 años la Exploración Neurológica de la Clínica Mayo el 63.63% fue normal, anormal 35% para algunas de las funciones mentales superiores y sólo el 1.37% presentaron parálisis cerebral (con funciones mentales superiores normales). Decidimos hacer tres grupos por edad gestacional. Encontramos que a menor edad gestacional existe un menor puntaje en la evaluación de Bayley con un valor promedio para MDI de 84.68 para el grupo de 34 a 34.6 SDG y para PDI un valor promedio de 83.5, encontrándose en el grupo con retraso en el desarrollo (ANOVA $F=0.66$, $p=0.51$ para MDI; ANOVA $F=2.61$ $p=0.07$ para PDI) con resultados estadísticamente significativos para PDI. De las alteraciones en la audición se encontró hipoacusia únicamente en 2 pacientes, los cuales uno es del grupo 1, y el paciente con hipoacusia severa del grupo 2. En el lenguaje se encontró una mayor frecuencia de retraso en el grupo de edad gestacional entre 36 a 36.6 SDG con un porcentaje del 46%.

CONCLUSIONES. Como el número de nacimientos pretérmino tardío continúa en incremento cada año, el requisito de principios de intervención y educación temprana se vuelve cada vez más importante tanto en el seguimiento clínico como educativo. El seguimiento del desarrollo de los niños nacidos de gestaciones prematuras durante la primera infancia puede ayudar a identificar y aliviar las dificultades útiles y potenciales problemas de aprendizaje encontradas en edad escolar.una conclusión de nuestro trabajo

Palabras clave: recién nacidos, pretérmino tardío, neurodesarrollo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante que el recién nacido pretérmino tardío ingrese a un programa de seguimiento pediátrico multidisciplinario como el que se encuentra en el Instituto Nacional de Perinatología donde se realiza una valoración neurológica de Claudine A miel Tison, instrumento que ayuda a identificar anomalías neurológicas durante el primer año de vida, y un test psicomotor como la Escala de Bayley que es una valoración internacional de evaluación del desarrollo mental y psicomotor en la edad temprana, ya que los infantes que se encuentran dentro de este rango de edad gestacional al nacimiento presentan mayor vulnerabilidad al daño neurológico en la etapa neonatal, lo cual condiciona alteraciones de tipo mental, motor y de lenguaje a corto y largo plazo que pueden ser detectadas tempranamente e incidir sobre ellas de manera oportuna.

El recién nacido pretérmino tardío constituye un grupo epidemiológicamente importante dentro del grupo de los recién nacidos prematuros y graduados de la UCIN, sin embargo, el alcance de los resultados adversos del desarrollo en sus primeros años sigue siendo en gran medida desconocido. El desarrollo del cerebro es vulnerable al daño durante esta activa y muy importante etapa del desarrollo cerebral fetal por lo que es importante el cuidado y la monitorización neurológica de estos infantes. ^{1,2}

Los infantes con una edad gestacional menor de 37 semanas de gestación se consideran "pretérmino" por definición; sin embargo, la morbilidad neonatal asociada en el bebé prematuro tardío no es muy diferente de la del recién nacido más inmaduro. A pesar de que los prematuros tardíos tienen un menor número de complicaciones médicas en comparación con recién nacidos de muy bajo peso al nacer, tienen un riesgo significativo de lesión cerebral y resultados adversos en el neurodesarrollo a largo plazo. Múltiples factores relacionados con la inmadurez en el desarrollo pueden mediar el riesgo de lesión cerebral y posteriores secuelas neurológicas, incluyendo el desarrollo de hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV), insuficiencia respiratoria, hiperbilirrubinemia e infección. Es importante reconocer que el cerebro de los prematuros tardíos es sólo una fracción del peso del cerebro a término y una proporción significativa del crecimiento del cerebro, desarrollo y la creación de redes neuronales ocurre durante las últimas seis semanas de gestación por lo tanto estos tejidos son vulnerables a las lesiones durante este período crítico del desarrollo. La lesión

puede resultar en daño directo a los tejidos en desarrollo o interrupción de vías críticas necesarias para el desarrollo neuronal y glial. ¹

Definiciones.

La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, definen al recién nacido pretérmino como a todo recién nacido menor de 37 semanas de gestación (SDG), contando desde el primer día después de la fecha de la última menstruación.³

La terminología de los subgrupos de prematuridad comúnmente usada es:

Recién nacido moderadamente prematuro (de 32 a 36 semanas).

Recién nacido muy prematuro (menor a 32 semanas) y

Prematuro extremo (menor a 28 semanas).⁴

En el 2005, el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) sugirió un rango de 34 0/6 a 36 6/7 SDG, para designar a un grupo de recién nacidos, nombrándolo prematuro tardío, prematuro tardío, llamado también recién nacido cercano a término, pretérmino marginal, pretérmino moderado, pretérmino mínimo y pretérmino medio, cuya edad gestacional se asocia a resultados adversos a corto y largo plazo e incrementa los cuidados a la salud. ⁵

Epidemiología

Los recién nacidos de término tardío constituyen aproximadamente el 75% de todos los recién nacidos pretérmino con incremento de hasta un 25% desde 1990 a 2006. ⁶

Un estudio de más de 65,000 infantes mostró que la morbilidad en estos pacientes fue inversamente proporcional a la edad gestacional incrementando el riesgo de readmisión hospitalaria. Un estudio de Yoder encontró que la morbilidad respiratoria de entre todas las causas disminuye a un incremento de la edad gestacional: 34 SDG (22%), 35 SDG (8.5%), 36 SDG (3.9%), a nd 39 SDG (0.7%). EL SDR, la taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía, falla respiratoria, uso de surfactante y de ventilación mecánica se incrementa conforme la edad gestacional disminuye. ⁶

Las principales complicaciones en contradas en recién nacidos pretérmino tardíos comparadas con infantes de término incluyen hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante, PCA y sepsis. Los recién nacidos pretérmino tardíos tienen un riesgo incrementado de mortalidad inversamente proporcional a la edad gestacional, encontrando tasas a las 34, 35 y 36 SDG de 7.1, 4.8 y 2.8 por cada 1000 nacidos vivos respectivamente. Así como un incremento en la mortalidad en la infancia temprana, tardía y total hasta 2 veces más que en niños de término. ^{5,6}

Características del prematuro tardío

Comparado con el recién nacido a término, el prematuro tardío presenta una mayor tasa de morbimortalidad a causa de las características específicas limítrofes que presentan en los diferentes órganos, incluyendo dificultades para la alimentación, compromiso nutricional, problemas respiratorios, infección, apnea, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, kernícterus e inestabilidad térmica. El daño cerebral en el recién nacido prematuro a cualquier edad gestacional es

complejo e implica todo un espectro de enfermedades. De hecho, la hipoxia-isquemia, hipoglucemia, y la hiperbilirrubinemia se caracterizan por necrosis aguda neuronal, pérdida neuronal y gliosis en distribuciones topográficas y todos los mecanismos de lesión celular están relacionados con la toxicidad del glutamato. Por lo tanto, la encefalopatía de prematuro es secundaria a una combinación de insuficiencia circulatoria sistémica y deterioro de la autorregulación cerebrovascular que puede ser potenciada por procesos inflamatorios y trastornos metabólicos. 4,7

Inestabilidad térmica e hipoglucemia

Los prematuros tardíos se encuentran en mayor riesgo de hipotermia e hipoglucemia temprana como resultado de su inmadurez y falla en su transición adecuada durante las primeras 12 horas de vida. 4, 8

La incidencia de hipoglucemia en infantes pretérmino tardíos es tres veces más alta que en niños nacidos a término debido a una disminución de la glucogenolisis y gluconeogénesis secundaria a inmadurez del sistema enzimático del hígado y pobre acumulación de glucógeno que se depleta rápidamente. Es de importancia mencionar que la hipoglucemia causa muerte neuronal y subsecuente efecto adverso en el neurodesarrollo por lo que su detección es prescindible. 9

Sistema cardiorrespiratorio

La taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) y el síndrome de dificultad respiratoria en prematuros tardíos se presenta, con mayor incidencia, a causa de alteraciones por inmadurez en relación al aclaramiento del líquido pulmonar y a la relativa deficiencia de surfactante pulmonar. 4

Los prematuros tardíos se encuentran dos veces más en riesgo de presentar apnea y síndrome de muerte súbita 1.4 casos por 1,000 de las 33 a 36 semanas de gestación, comparados con 0.7 de 1,000 en mayores de 37 semanas de gestación. La condición generalmente se resuelve a las 38 SDG pero puede persistir hasta cerca de las 42 SDG. Wang y cols encontraron que cerca del 30% de los prematuros tardíos tienen evidencia de distrés respiratorio. 4, 10

Aparato gastrointestinal

El aparato gastrointestinal en el prematuro tardío, continúa su desarrollo extrauterinamente, pero se adaptan rápidamente a la alimentación enteral, incluyendo digestión y absorción de lactosa, proteínas y lípidos. Sin embargo, la succión-deglución, así como las funciones peristálticas y el control de los esfínteres en esófago, estómago e intestinos parecen ser menos maduras en estos pacientes, lo cual puede conllevar a la dificultad en la coordinación de la succión y deglución, un retardo en la lactancia materna exitosa, pobre ganancia ponderal y deshidratación durante las primeras semanas postnatales tempranas. 1

Respuesta farmacológica

Tanto la inmadurez hepática como renal complica el metabolismo de los medicamentos, porque disminuye la eliminación de los fármacos. Otros factores que afectan la eliminación de los fármacos incluyen la disfunción hepática, renal, resultantes de estados patológicos y colestasis asociados a la nutrición parenteral.4

Hiperbilirrubinemia

Los prematuros tardíos tienen una mayor incidencia- 2 veces más- de ictericia fisiológica e hiperbilirrubinemia prolongada dentro de la primera semana de vida, debido a que la vida media de los eritrocitos es menor que en los recién nacidos a término (70 y 90 días respectivamente), tienen un retraso en la maduración hepática y una menor concentración de glucuroniltransferasa, por lo tanto son más susceptibles al daño cerebral inducido por bilirrubinas que los recién nacidos a término. ¹¹

Sistema nervioso

El crecimiento y desarrollo del cerebro en el recién nacido prematuro tardío

El desarrollo del cerebro humano es un proceso dinámico que continúa hasta la final de la gestación. Hay un período crítico de crecimiento y desarrollo del cerebro que se produce en la gestación tardía que es vital para el desarrollo de diversas estructuras y conexiones neuronales. De hecho, el 50% del aumento del volumen cortical se produce entre las 34 y las 40 semanas de gestación, lo que indica que este es un período muy rápido de crecimiento del cerebro.¹²

Walsh, et.al. compararon el tamaño de las estructuras cerebrales y maduración cerebral, a través de la mielinización y desarrollo de surcos, con apoyo de estudios de neuroimagen, comparando recién nacidos de término y pretérmino tardíos de la misma edad, encontrando que los recién nacidos pretérmino tardío presentan un menor tamaño cerebral, disminución del desarrollo de la mielinización e inmadurez del desarrollo de los giros y surcos en comparación con los nacidos de término. ¹³

Desarrollo de la corteza cerebral

Alrededor de la semana 7, antes de la emigración de células que formarán la placa cortical, las células neurogliales radiales se despliegan desde la superficie ventricular hacia la superficie neuroglial donde sus procesos podálicos expandidos forman una membrana neuroglial limitante en la superficie de la piamadre. Un grupo inicialmente primitivo de células emigra primero para formar la preplaca. Esta capa de neuronas más tarde se divide por la llegada de las neuronas de la placa cortical hacia una capa superficial más cercana a la superficie de la piamadre y una capa más profunda que se convierte en las neuronas de la subplaca. Después de estas fases iniciales, cruciales del despliegue neuroglial radial y formación de la preplaca, precursores para las neuronas de la zona marginal y la subplaca, empieza la emigración de neuronas para formar la placa cortical. Las neuronas de la subplaca son detectables a las 10 semanas de gestación y tienen su pico máximo de crecimiento entre las 22 y 35 semanas de gestación. Se originan en la zona periventricular y emigran hacia la zona marginal primitiva antes de la generación y de la emigración de las neuronas de la placa cortical. ¹²

Durante la segunda mitad de la gestación y hasta varios años después del nacimiento existe una mejor organización en el desarrollo neuronal y de la glia tanto a nivel celular como molecular. Las principales características vinculadas con el desarrollo son: 1) establecimiento y diferenciación de las neuronas corticales, 2) logro de la alineación, orientación y estratificación apropiadas de las neuronas corticales, 3) desarrollo de ramificaciones dendríticas y axónicas, 4) establecimiento de contactos sinápticos, 5) muerte celular y eliminación selectiva de procesos y sinapsis neuronales y 6) proliferación y diferenciación de la neuroglia. Estos hechos tienen importancia particular por que establecen

los complejos circuitos y preparan el terreno para el suceso final relacionado con el desarrollo, la mielinización. La sinaptogénesis y la arborización dendrítica está ocurriendo durante este período y son las mismas incompletas en el cerebro del pretérmino tardío en comparación con el cerebro del recién nacido de término. Además los axones se elongan hacia el tejido subyacente desde la corteza cerebral hacia la segunda mitad de la gestación y la infancia.

7,12,14

Las neuronas de la subplaca son importantes en los acontecimientos de organización del cerebro, muestran diferenciación morfológica y expresan diversos receptores para neurotransmisores, neuropéptidos y factores de crecimiento. Elaboran un árbol dendrítico recibiendo aferencias sinápticas provenientes del tálamo y de sitios distantes de la corteza. Estas neuronas proporcionan un sitio para el contacto sináptico para axones que ascienden desde el tálamo y otros sitios corticales, denominados fibras en espera porque sus blancos neuronales en la placa cortical todavía no han llegado o no se han diferenciado. Estas fibras sufrirían degeneración si no tuvieran las neuronas de la subplaca como blancos transitorios. Este enlace ejerce una influencia trófica sobre los blancos neuronales de la corteza mediante la liberación de neuropéptidos excitadores por las terminales axónicas de la subplaca. Además participan en la organización de la corteza cerebral y son guía para las proyecciones iniciales desde la corteza hacia los blancos subcorticales. A pesar de que la proliferación y migración neuronal hacia la corteza cerebral se ha completado al término de las 24 semanas de gestación, la maduración de estos tejidos (incluyendo la formación de las circunvoluciones y surcos) es incompleta, incluso en el recién nacido prematuro tardío. La capa de neuronas de la subplaca en la corteza frontal alcanza un máximo entre las 22 y las 34

SDG. La muerte celular programada de esta placa parece empezar al final del tercer trimestre y 90% de las neuronas de la subplaca han desaparecido después del segundo mes de vida posnatal. Está claro que los períodos durante los cuales las funciones de las neuronas de la subplaca deben ser operativas en el cerebro humano en desarrollo, corresponden de manera estrecha a los períodos de aparición de diversas lesiones hemorrágicas e isquémicas periventriculares. Si estas lesiones alteran a las neuronas de la subplaca las funciones quedarán alteradas y el impacto sobre el desarrollo de las neuronas corticales y sobre diversos sistemas de proyección cruciales podría ser enorme. ¹²

Durante el desarrollo de la corteza cerebral ocurre el crecimiento de neuritas, esto es, el desarrollo de ramificaciones dendríticas y axónicas. Estas conexiones influyen en el progreso posnatal del desarrollo organizacional. Estos cambios en el desarrollo de las neuronas corticales se acompañan de un incremento del volumen de la corteza cerebral. A las 20 semanas de gestación, el cerebro pesa aproximadamente 10% del peso del cerebro a término y el peso se incrementa de forma lineal a lo largo de la gestación, siendo particularmente rápido alrededor de las 28 a las 40 semanas después de la concepción. A las 34 semanas de gestación, el cerebro sólo pesa 65% del peso del cerebro de término. ^{12,14}

El desarrollo sináptico inicia alrededor de las 15 a 16 semanas de gestación en las neuronas de la subplaca predominando en el hipocampo. Los factores que estimulan la formación y el desarrollo de sinapsis en el cerebro son, inicialmente, fenómenos independientes de actividad y después dependientes de actividad al aparecer receptores sobre neuronas blancas y la generación de actividad eléctrica. La sinaptogénesis es más activa después del nacimiento y

hasta el 40% de las sinapsis se elimina después, extendiéndose incluso, hasta mediados de la adolescencia. La importancia de la sinaptogénesis y de la eliminación de la sinapsis en la plasticidad del sistema nervioso en desarrollo, y en el efecto posible de factores relacionados con la experiencia sobre la función neuronal en desarrollo, como la función cognitiva podría ser enorme. ¹⁴

A las 20 SDG el cerebro es liso, con formación únicamente de la cisura de Silvio, con un aumento rápido del número de las circunvoluciones mayores entre las 26 y 28 SDG. En contraste a las 40 SDG en que ya se han formado los giros primarios, secundarios y terciarios, así como surcos. Los giros y surcos no se han desarrollado por completo en el pretérmino tardío. Existe un dramático incremento en el volumen de la materia gris con un incremento lineal de 1.4% o 22ml por semana con un rápido aumento entre las 36 y 40 semanas de gestación debido a la diferenciación neuronal y la formación de giros. El volumen cortical en el pretérmino tardío es sólo de 53% del volumen cerebral del recién nacido de término, aproximadamente la mitad del volumen obtenido en las últimas 6 SDG. La materia blanca en el infante muy prematuro está mínimamente mielinizada pero se incrementa dramáticamente, hasta 5 veces entre las semanas 35 a 41SDG. ^{12,14}

En la gestación temprana, la materia blanca amielínica predomina en el tejido cerebral. Para la mitad de la gestación, la materia blanca y la materia gris amielínica se encuentran en cantidades similares. Después de las 30 semanas de gestación, la materia blanca mielinizada está presente y se incrementa cinco veces para el final de la gestación. Por lo tanto, en los prematuros tardíos, el período de tiempo entre las 34 y 40 semanas de gestación es crítico ya que el

porcentaje relativo tanto de materia gris como de sustancia blanca mielinizadas con el volumen total del cerebro aumenta exponencialmente. 9

La neuroglia

Al principio los progenitores de células neurogliales son células de las zonas ventricular-subventricular y de la neuroglia radial. Los astrocitos se generan antes que los oligodendrocitos. Los astrocitos desempeñan diversas funciones de nutrición y de apoyo complejas en relación con la homeostasis neuronal y en la reacción a traumatismos metabólicos y estructurales. Además son esenciales para el desarrollo normal de neuronas de la capa cortical superior. Las células oligodendrogiales migran para el desarrollo de la sustancia blanca donde proliferan y se diferencian en células productoras de mielina. La mielinización se caracteriza por la adquisición de mielina muy especializada alrededor de los axones. El proceso de mielinización empieza durante el segundo trimestre de la gestación y continúa hasta la vida adulta. El proceso de mielinización empieza con proliferación de la oligodendroglia, que se alinea a lo largo de los axones. Las membranas plasmáticas de la oligodendroglia quedan desarrolladas como la membrana de mielina del SNC. De este modo se considera a la mielinización en dos fases: proliferación y diferenciación oligodendrogiales y depósito de mielina alrededor de los axones. 1, 12

Desarrollo oligodendroglial: En la gestación temprana, entre las 18 a 27 SDG (23 y 32 SDG) predominan los oligodendrocitos progenitores originados en la zona ventricular-subventricular que migran hacia la sustancia blanca diferenciándose en preoligodendrocitos entre las 28 y 41 SDG y posteriormente en oligodendrocitos inmaduros que desarrollan extensiones lineales en preparación para la mielinización. Este proceso va seguido por diferenciación

hacia el oligodendrocito maduro que da lugar a la mielinización. Las primeras bandas de mielina son detectadas aproximadamente a las 30 SDG pero la envoltura activa de los axones ocurre hasta los 3 a 5 meses de edad posnatal y continúa a través del primer año de vida. Lo anterior sugiere que los oligodendrocitos son particularmente vulnerables al daño y juegan un rol importante en la patogénesis de la leucomalacia periventricular. Además se observa que disminuye la LPV después de las 32 SDG en coincidencia con el inicio de la formación de mielina. El incremento de la mielinización de la materia blanca en un cerebro maduro le confiere protección del daño cerebral. ¹²

La sinaptogénesis, maduración y elongación ocurre principalmente en la segunda mitad de la gestación y posnatalmente. Microscópicamente la mielina aparece hasta 1 a 2 meses de edad posnatal y los túbulos de mielina no están presentes hasta los 11 a 13 meses de edad posconcepcional.¹

Desarrollo del cerebelo

El adecuado desarrollo del cerebelo es importante en el desarrollo de funciones motoras y no motoras incluyendo cognición, lenguaje y función social. El cerebelo, al igual que el resto del sistema nervioso central, presenta su fase Activa de crecimiento y desarrollo durante el último trimestre de la gestación. El volumen del cerebelo constituye un porcentaje relativamente alto del volumen cerebral total conforme incrementa la gestación. A las 28 SDG es de aproximadamente 4.5% del volumen cerebral total con un crecimiento lineal de hasta 7.1% a las 42 SDG. El volumen total del cerebelo del pretérmino tardío es de sólo 5.5% del volumen, lo que sugiere que aproximadamente el 25% del volumen se desarrollará después del nacimiento. ¹

La gestación tardía representa un periodo de proliferación y migración de células granulares cerebelares por lo tanto el daño de estas células impactará en el desarrollo y crecimiento subsecuente del tejido cerebelar. Se han reportado lesiones isquémicas, necróticas y atrofia cerebelar en infantes prétermino. Las conexiones entre vías corticocerebelares se ven interrumpidas por el daño cerebelar. El cerebelo inmaduro es dependiente de la entrada de vías excitatorias provenientes de la corteza para el crecimiento normal y desarrollo del mismo. El daño cerebelar contribuye al desarrollo de alteraciones cognitivas, motoras y de conducta.¹

Hemorragia intraventricular

La hemorragia intraventricular en el infante pretérmino se origina en la pared endotelial delgada dentro de la matriz germinal subependimaria. La matriz germinal sirve como la fuente de precursores neuronales cerebrales entre las 10 y 20 SDG y durante el tercer trimestre proporciona precursores neurogliales que se convierten en oligodendroglia y astrocitos cerebrales, por tanto cualquier daño en este sitio contribuye al desarrollo neuronal normal. Los muchos vasos de la pared delgada en la matriz constituyen una fuente de hemorragia fácil. La matriz germinal involuciona con el incremento de la gestación, desde una anchura de 2.5mm a las 23 a 24 SDG a 1.4mm a las 32 SDG, hasta una involución completa a partir de la semana 36 de gestación.

^{1,8,12}

Como resultado del daño neuronal causado por esta lesión los niños pueden presentar alteraciones en el neurodesarrollo a corto y largo plazo, desde parálisis cerebral, desórdenes del neurodesarrollo, discapacidad cognitiva, problemas de aprendizaje y trastornos psiquiátricos. Por tanto, la identificación temprana de dichas alteraciones en el primer año de vida implica una

intervención temprana que puede tener efectos benéficos en el neurodesarrollo.^{15, 16}

Leucomalacia periventricular

La leucomalacia periventricular es definida como la necrosis focal periventricular asociada a gliosis reactiva y activación microglial en la materia blanca cercana.¹⁷

Es un predictor conocido de resultados neurológicos diversos incluyendo parálisis cerebral y deterioro cognitivo. El recién nacido pretérmino tardío tiene alto riesgo de daño de la sustancia blanca a través de múltiples mecanismos incluyendo daño inducido por glutamato en el oligodendrocito en desarrollo, daño por radicales libres y citocinas, y falta de desarrollo de enzimas antioxidantes que ayudan a regular el estrés oxidativo. Además la infección neonatal se asocia con daño en la sustancia blanca y resultados adversos en el neurodesarrollo.⁸

La mayor secuela neurológica de la LPV es el daño del tejido neural subperióptico adyacente ya que esta región tiene un rol crítico en la organización cortical y creación de redes neuronales. La disrupción de estas vías quizá es responsable de la alta disfunción cognitiva y de procesamiento.¹

Neurodesarrollo

Como ya se mencionó previamente el cerebro es más vulnerable al daño durante un período en el que el cerebro está en su máxima capacidad para la plasticidad. En el cerebro fetal humano se puede causar daño neuronal generalizado o en combinaciones particulares de sitios. Aunque se ha demostrado que el mayor daño causado en el cerebro fetal se lleva a cabo en

la materia blanca también se ha encontrado lesión neuronal variable y sustancial en varios sitios de la materia gris, incluyendo preferentemente el tálamo, los ganglios basales (globo pálido), hipocampo, el cerebelo y los núcleos del tallo cerebral (oliva inferior y puente), con preservación relativa de la corteza cerebral. 7

Secundario al daño cerebral ocurrido los infantes pretérmino tardío tienen peor resultado en el neurodesarrollo y en el ámbito académico requiriendo más frecuentemente de educación especial. Sin embargo la intervención temprana puede prevenir estos resultados adversos beneficiando a dichos infantes.18

Las discapacidades del desarrollo neurológico se han definido como "un grupo heterogéneo de condiciones que comparten una perturbación en la adquisición de desarrollo básico y habilidades en un orden cronológico de manera apropiada." Esta amplia definición puede incluir alteraciones motoras tales como parálisis cerebral (PC), retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual o alteraciones del lenguaje.2

Los infantes que fueron prematuros tardíos tienen mayor riesgo de discapacidad en el desarrollo neurológico hasta 7 años de edad, alteración en el desempeño de la lectoescritura y pobre desempeño en pruebas estandarizadas y aumento de diagnósticos de retraso en el desarrollo en comparación con recién nacidos a término. Woythaler, et.al en un estudio que realizó comparando el neurodesarrollo de 6300 infantes de término y 1200 infantes pretérmino tardío a través de la prueba de Bayley II, midiendo el índice de desarrollo mental (MDI) y el índice de desarrollo psicomotor (PDI) a los 24 meses de edad encontró que, los infantes pretérmino tardío en

comparación con los de término tuvieron un menor MDI y PDI, traduciendo un mayor retraso en el desarrollo mental y físico.^{2,18,19}

Además los recién nacidos pretérmino tardío tienen mayor riesgo de bajo peso y el retraso del crecimiento a los 12 y 24 meses de edad.²

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Conocer los resultados del neurodesarrollo a los dos años de edad en niños prematuro tardío, dentro de un programa de seguimiento pediátrico en el Instituto Nacional de Perinatología que nacieron entre el 1 de enero de 2000 y 31 de diciembre de 2013

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir los factores de riesgo asociados al recién nacido prematuro tardío
- Describir cual es el resultado de las valoraciones que miden el neurodesarrollo a los 2 años de edad

JUSTIFICACIÓN:

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes no existe un estudio de neurodesarrollo en recién nacidos pretérmino tardío, por lo que es importante conocer el resultado en el neurodesarrollo de los niños con este problema.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, de una cohorte, longitudinal, retrospectivo.

LUGAR Y DURACION:

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2013.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los recién nacidos pretérmino tardío que nacen en el Instituto Nacional de Perinatología

UNIDAD DE OBSERVACION

Infantes que fueron pretérmino tardío que acuden a la consulta de seguimiento pediátrico a los 2 años de edad.

UNIDAD DE ANALISIS

Expediente clínico

CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los recién nacidos pretérmino tardío

Infantes que acuden a la consulta de seguimiento pediátrico

Que cuenten con expediente clínico completo

Que cumplan dos años de edad cronológica

CRITERIOS DE EXCLUSION

Que no cuenten con expediente clínico

Que no acudan a la consulta de seguimiento pediátrico

Malformaciones congénitas mayores

DESCRIPCION DE VARIABLES

SOCIODEMOGRÁFICAS

- Sexo
- Edad gestacional
- Peso al nacimiento
- Edad materna
- Patología materna

INDEPENDIENTES

- Patología neonatal
- Uso de esteroides prenatales
- Maniobras de reanimación

DEPENDIENTES:

- Exploración neurológica del recién nacido y del lactante de Amiel Tison a los 12 meses de edad corregida
- Exploración neurológica de la clínica Mayo a los 2 años de edad
- Valoración neuroconductual a los 2 años de edad
- Psicología: Valoración psicomotora de Nancy Bayley a los 2 años de edad
- Comunicación humana: audición y lenguaje
- Somatometría

ESTRATEGIA DE TRABAJO CLINICO

Se solicitará al archivo clínico el expediente clínico de los infantes pretérmino tardío para realizar una búsqueda rutinaria de los datos correspondientes

como edad gestacional, peso al nacer, edad materna, patología materna, uso de esteroides prenatales y morbilidad neonatal, etc.

INSTRUMENTOS Y METODOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se realizó una hoja de Excel, la cual se llenó al momento de obtener los datos del expediente clínico y así obtener las variables a estudiar, de esta manera la información obtenida se pasó al programa SPSS 20, en español, donde se realizaron los cálculos estadísticos de acuerdo a la versión de este programa.

CONSIDERACIONES ETICAS

Es un estudio clasificado sin riesgo por ser un estudio de no intervención según el artículo 17, título segundo, capítulo 1 de la Ley General de Salud.

RESULTADOS

Ingresaron al servicio de seguimiento pediátrico 777 (100%) pacientes prematuros tardíos del 2000 al 2012, los cuales ingresaron al servicio por otro diagnóstico y sólo se revisaron 220 (28.3%) niños a los 2 años de edad.

De los 220 niños a los 2 años de edad, la edad gestacional promedio fue de 34.8 SDG, peso promedio al nacimiento de 1759gr, los que recibieron esquema de maduración pulmonar fue el 45.45%. Ver tabla 1

En cuanto a la patología materna; la edad materna promedio fue de 30 años, todas tuvieron control prenatal con promedio a las 19 SDG, cabe mencionar que el 48% fue sana y el 26% presentó preeclampsia. Ver tabla 2.

De las maniobras de reanimación 56.8% recibió oxígeno indirecto. Ver tabla 3.

La patología neonatal que más se presentó fue Síndrome de Dificultad respiratoria con 63%. Solo el 39% presentó sepsis neonatal y el 58% presentó hiperbilirrubinemia multifactorial. El 18% presentó alguna patología neurológica siendo la más frecuente neuroinfección y leucomalacia periventricular (2.2%). La hipoglucemia neonatal se presentó en un 9.5% y sólo el 6.3% desarrolló displasia broncopulmonar, sólo el 1.3% recibió por algún motivo esteroides posnatales. Ver tabla 4, 5.

Resultados del neurodesarrollo.

A los 12 meses los resultados del A miel Tison se reportó normal 45.9% y anormal 54.09%. Ver tabla 6.

A los 2 años la exploración neurológica de la clínica mayo el 63.63% fue normal, anormal 35% para algunas de las funciones mentales superiores y sólo el 1.37% presentaron parálisis cerebral (con funciones mentales superiores normales). Ver tabla 7.

En cuanto al servicio de estimulación neuromotora sólo el 13.63% presentó retraso leve y el 1.3% algún tipo de alteración. Ver tabla 8.

El servicio de comunicación humana sólo el 0.45% presentó hipoacusia leve e hipoacusia severa. Ver tabla 9

En cuanto a psicología, la valoración de Bayley el 39.99% fue normal para la escala mental y el 47.72% fue normal para la escala motora. Ver tabla 10 y 11

Antropometría. Ver tabla 12

De acuerdo a lo anterior decidimos clasificarlos en tres grupos por edad gestacional grupo 1 de 34-34.6 semanas, grupo 2 de 35-35.6 semanas y grupo 3 de 36-36.7 semanas. Ver tabla 13.

Una vez clasificados los grupos de acuerdo a la edad gestacional se realizó un análisis de varianza para determinar la distribución del resultado del neurodesarrollo de acuerdo a cada grupo. Encontrando que a menor edad gestacional existe un menor puntaje en la evaluación de Bayley con un valor promedio para MDI de 84.68 para el grupo 1, para PDI un valor promedio de 83.5, encontrando en el grupo retraso en el desarrollo (ANOVA $F=0.66$, $p=0.51$ para MDI; ANOVA $F=2.61$ $p=0.07$ para PDI) aunque sólo hubo resultados

estadísticamente significativos en la valoración de PDI. Se destaca que conforme avanza la edad gestacional se observa una mejoría en la evaluación neurológica alcanzando puntajes normales en el 55 y 46% de los pacientes respectivamente. Ver tabla 14a, 14b, 14c, 14d.

En cuanto la valoración neurológica de Amiel Tison no se encontraron diferencias significativas entre los grupos observando únicamente que en el grupo de pacientes de menor edad gestacional se encontraron más pacientes con una evaluación a normal, 56% versus 51% encontrados en el grupo de mayor edad gestacional. Ver tabla 15.

De las alteraciones en la audición se encontró hipoacusia únicamente en 2 pacientes, los cuales se encontraron en los grupos de edad gestacional más pequeños, el paciente que presentó hipoacusia leve se encontró en el grupo de 34-34.6 SDG y el paciente con hipoacusia severa en el grupo de pacientes entre 35 y 35.6 SDG. En el lenguaje se encontró una mayor frecuencia de retraso en el grupo de edad gestacional entre 36 a 36.6 SDG con un porcentaje del 46%. Ver tabla 16.

DISCUSIÓN

Los infantes nacidos entre las 34 y 36.6 SDG tienen un riesgo incrementado de complicaciones médicas que resultan en un incremento en la frecuencia de mortalidad y morbilidad. Muchos factores predisponen al infante pretérmino tardío a diversas condiciones médicas asociadas con inmadurez tales con problemas respiratorios, inestabilidad térmica, problemas con el control de la glucosa, ya que la mayoría de la revisión bibliográfica reporta que presentan complicaciones a este nivel, pero en nuestro no fue así, ya que solo el 9.5% presentó hipoglucemia asintomática, sin repercusiones en su neurodesarrollo,

la hiperbilirrubinemia fue la más frecuentes de 58.18% y problemas para la alimentación.

El cerebro en maduración es vulnerable al daño. A las 34 SDG el cerebro pesa 65% del cerebro de término, faltando 35% más de crecimiento para lograr el peso de término. Durante la segunda mitad de la gestación existe un incremento en los eventos de organización cerebral y desarrollo de neuronas y glia tanto a nivel celular como molecular. El cerebelo está creciendo, de igual forma, activamente, incrementando de manera activa en la gestación tardía.

El cerebro en crecimiento se altera o se daña por el nacimiento prematuro y complicaciones asociadas durante la etapa neonatal afectando adversamente los resultados en el neurodesarrollo tales como síndrome de dificultad respiratoria, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y apnea. Estos factores pueden promover o precipitar la muerte neuronal en el cerebro inmaduro. Llama la atención que el 18% de nuestros pacientes presenta alguna enfermedad neurológica, siendo las más frecuente neuroinfección y leucomalacia periventricular.

Nuestros resultados revelan que en la evaluación del desarrollo hubo puntajes más bajos a menor edad gestacional tanto en MDI como en PDI, habiendo únicamente una diferencia significativa en el puntaje de PDI. Sin diferencias en la evaluación de Amiel Tison a los 12 meses de edad.

El incremento del nacimiento de recién nacidos pretérmino tardío incrementa el riesgo del desarrollo de alteraciones de la conducta en la vida adulta. Después del control de las comorbilidades de la prematurez los recién nacidos

pretérmino tardío tienen el mismo riesgo que los pretérminos extremos de requerir terapia de intervención temprana. 20

CONCLUSIONES

Como el número de nacimientos pretérmino tardío continúa en incremento cada año, el requisito de principios de intervención y educación temprana se vuelve cada vez más importante tanto en el seguimiento clínico como educativo. El seguimiento del desarrollo de los niños nacidos de gestaciones prematuras durante la primera infancia puede ayudar a identificar y aliviar las dificultades sutiles y potenciales problemas de aprendizaje encontradas en edad escolar. Por lo que de acuerdo al desarrollo del prematuro tardío se debe continuar su vigilancia hasta la edad escolar, ya que sus complicaciones en el neurodesarrollo del prematuro tardío son más frecuentes a esta edad. Ya que nuestros resultados de Seguimiento Pediátrico son alentadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ira Adams-Chapman; Neurodevelopmental Outcome of the Late Preterm Infant. Clin Perinatol 2006; 33: 947–64
2. McGowan, J .; Early Childhood Development of Late-Preterm Infants: A Systematic Review; Pediatrics;127 (6); 1111–24
3. Raju, T., et.al.; Optimizing care and outcome for late preterm (near term) infants: A Summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development; Pediatrics 2006; 118 (3); 1207-14
4. Romero, S., et.al.; Consenso prematuro tardío; Perinatología y reproducción humana; 2010; 24; 2; 124-30
5. Cande V. Ananth, et. al; Epidemiology of Moderate Preterm, Late Preterm and Early Term Delivery; Clin Perinatol 40 (2013) 601–10
6. Ying Dong; An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth; World J Pediatr 2011;7(3):199-204
7. Billiards, S.; Is the Late Preterm Infant More vulnerable to Gray Matter Injury than the Term Infant?; Clin Perinatol 2006; 33; 915–33
8. Abbot, R., et.al.; Neurologic and Metabolic Issues in Moderately preterm, late preterm, and early term infants; Clin Perinatol 2013;40; 723-38
9. Meena, G.; Glucose Metabolism in the Late Preterm Infant; Clin Perinatol 33 (2006) 853–870
10. Pursley, D.; Developmental characteristics of preterm infants; Pediatrics in review 2008; 29 (2); 67

11. Romero, S., et.al.; Morbilidad del recién nacido prematuro tardío durante su primer mes de vida comparado con el recién nacido de término: Perinatología y reproducción humana; 2013; 27; 3; 161-65
12. Volpe J; Neurología del recién nacido; Mc Graw Hill 2003 cuarta edición; 1-48pp
13. Walsh et.al.; Moderate and late preterm birth: effect on brain size and maturation; Radiology 2014; 273 (1); 232-40
14. Kinney, H .; The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review; Semin Perinatol 2006; 30:81-88
15. Arpino C., et.al.; Preterm Birth and neurodevelopmental outcome: a review; Childs Nerv syst 2010; 26 (9); 1139-49
16. Bayram E., et.al.; Long term neurodevelopmental outcome of preterm infants with periventricular-intraventricular hemorrhage; J Clin Exp Invest 2012; 3 (3); 326-30
17. Haynes, R. et.al.; Neuropathologic Studies of the Encephalopathy of prematurity in the late preterm Infant; Clin Perinatol 2013; 40; 707-22
18. Woythaler, M ., et.al.; Late Preterm Infants Have Worse 24 -Month Neurodevelopmental Outcomes Than Term Infants; Pediatrics 2011; 127 (3); 622-29
19. Allen M., Neurodevelopmental outcomes of preterm infants; Curr Opin Neurol 2008; 21; 123-28
20. Kalla, J., et.al.; Comparison of enrollment in interventional therapies between late preterm and very preterm infants at 12 months'corrected age; Pediatrics 2009; 123 (3); 804-09

TABLAS

Tabla 1: Generalidades del Prematuro Tardío

	MEDIA	DS	MINIMA	MAXIMA	N	%
Edad gestacional	34.86	0.75	34.00	36.85		
Peso (gr)	1759.65	388.84	810.00	3300.00		
Sexo					F-110 M-110	50% 50%
Esquema de maduración pulmonar					100	45.45%

Tabla 2: Patología materna

	Pacientes	Porcentaje
Sana	107	48.63%
Preeclampsia	58	26.36
Diabetes mellitus	35	15.90%
Rh negativo isoimmunizada	7	3.18%
Corioamnioitis	3	1.36%
Otros	10	4.5%

Tabla 3: Maniobras de reanimación

	Pacientes	Porcentaje
Pasos iniciales	25	11.36%
Oxígeno indirecto	125	56.81%
PPI	51	23.18%
CPAP	3	1.36%
IOT	16	7.27%

Tabla 4: Problemas pulmonares

	Pacientes	Porcentaje
SDR, TTRN, SAP	140	63.63%
No	52	23.63%
Neumonía, atelectasia, derrame	22	10.00%
Fuga aérea, enfisema	3	1.36%
Apnea	1	0.45%
Otros (HPP, MAQ, hg pulmonar)	2	0.90%

Tabla 5: Patología neonatal

	Pacientes	Porcentaje
SDR	140	63.63%
HBMF	128	58.18%
Sepsis neonatal	87	39.54%
Patología neurológica	38	18%
Hipoglucemia	21	9.5%
DBP	14	6.36
Esteroides posnatales	3	1.36%

Tabla 6: Amiel Tison 12 m eses

	Pacientes	Porcentaje
Normal	101	45.90%
Anormal	119	54.09%

Tabla 7: Exploración neurológica de la clínica mayo 2 años

	Pacientes	Total
Normal	140	63.63%
Anormal para alguna de las funciones mentales superiores	77	35%
Parálisis cerebral con funciones mentales superiores normales	3	1.37%

Tabla 8: Estimulación neuromotora 2 años

Valoración Neuroconductual	Pacientes	Porcentaje
Lenguaje	Número pacientes	Porcentaje
Normal	145	65.90%
Retraso	75	34.09%
Promedio de lenguaje 21.43 meses		

Desarrollo psicomotor Normal	184	83.63%
Retraso leve	30	13.63%
Retraso moderado	1	0.45%
Retraso severo	1	0.45%
Alteraciones leves	0	0%
Alteraciones moderadas	1	0.45%
Alteraciones severas	3	1.36%

Tabla 9: Comunicación humana

Audición		
Normal	218	99.09%
Anormal	0	0%
Hipoacusia leve	1	0.45%
Escala motora	Pacientes	Porcentaje
No valorados	30	13.63%
<69 significativamente retardado	38	17.27%
Hipoacusia severa	1	0.45%
70-84 retraso en el desarrollo	64	29.09%
>85 desarrollo normal	88	39.99%

Tabla 10: MDI 2 años

Escala Mental	Pacientes	Porcentaje
No valorados	30	13.63%
<69 significativamente retardado	43	19.54%
70-84 retraso en el desarrollo	42	19.09%
>85 desarrollo normal	105	47.72%

Tabla 11 : PDI 2 años

Tabla 12: Antropometría 2 años

	MEDIA
Peso	10922.27g
Talla	83.6cm
Perímetro Cefálico	

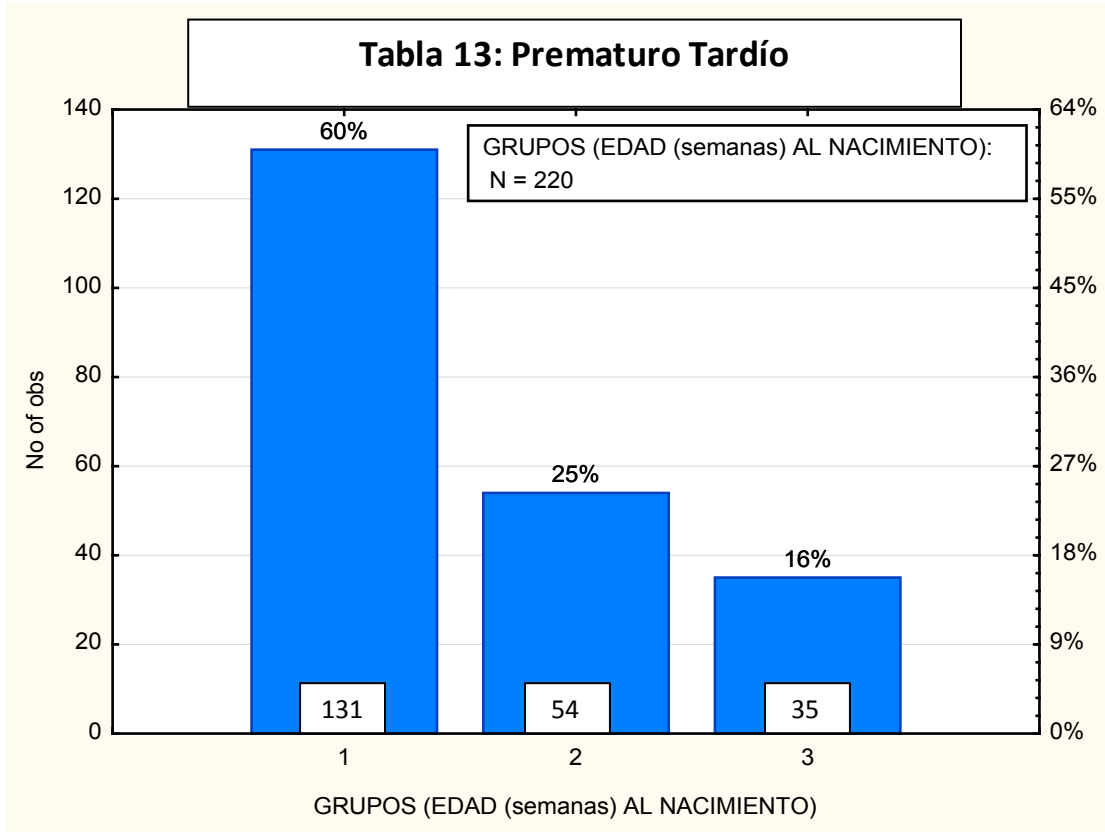


Tabla 14: Valoración neurológica de Bayley a los 2 años según grupos de edad.

Tabla 14a; Prematuro Tardío Escala Mental

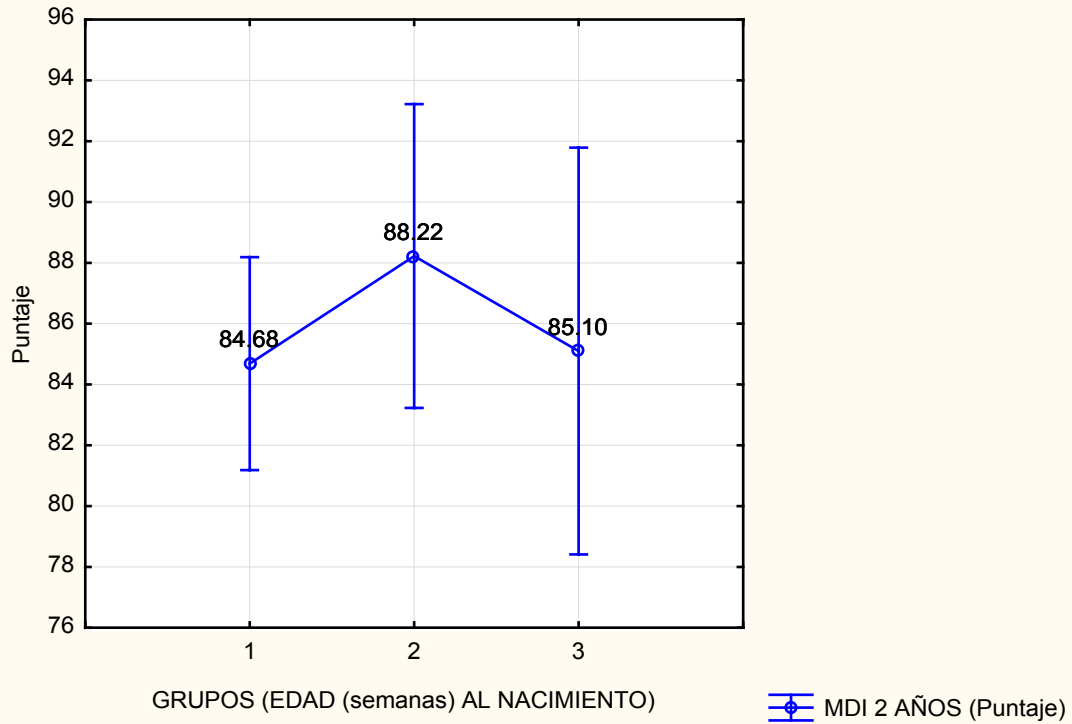


Tabla 14b: Escala mental

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
MDI	N=111(%)	N=49(%)	N=30(%)	190(%)
Puntaje promedio	84.68	88.22	85.10	85.6
	DS 18.6	DS 17.3	DS 17.9	18.16
< 69 SIGNIFICATIVAMENTE RETARDADO	28 (25)	8 (16)	7 (23)	43 (23)
70-84 RETRASO EN EL DESARROLLO	25 (22)	10 (20)	7 (23)	42 (22)
>85 DESARROLLO NORMAL	58 (52)	31 (63)	16 (53)	105 (55)

ANOVA F= 0.66 P= 0.51 DS= Desviación estándar

Tabla 14c; Prematuro Tardío Escala Motora

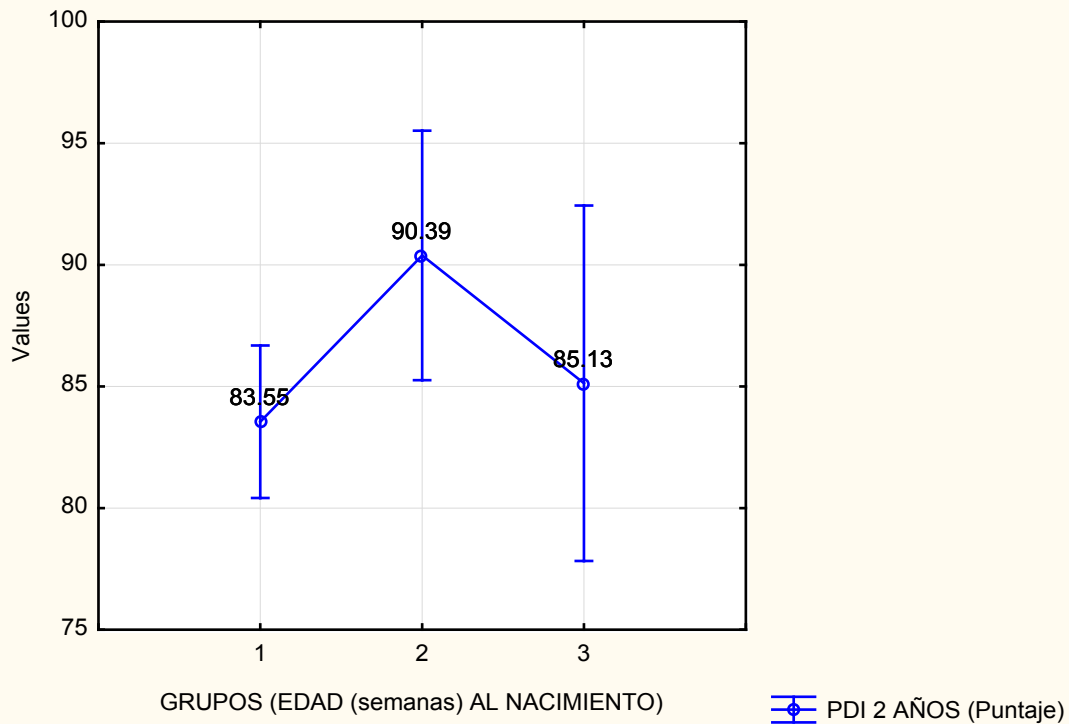


Tabla 14d: Escala motora

	Grupo 1 N=111(%)	Grupo 2 N=49(%)	Grupo 3 N=30(%)	Total 190(%)
PDI				
Puntaje promedio	83.5	90.3	85.1	85.5
	DS 16.6	DS 17.8	DS 19.5	17.6
< 69 SIGNIFICATIVAMENTE RETARDADO	24 (22)	6 (12)	8 (27)	38 (20)
70-84 RETRASO EN EL DESARROLLO	42 (38)	15 (30)	7 (23)	64 (34)
>85 DESARROLLO NORMAL	45 (40)	28 (57)	15 (50)	88 (46)

ANOVA F= 2.61 P= 0.07 DS= Desviación estándar

Tabla 15: Valoración neurológica de Amiel Tison a los 12 meses según grupos de edad

	Grupo 1 N= 131(%)	Grupo 2 N= 54(%)	Grupo 3 N= 35(%)	Total N= 220(%)
Normal	57 (44)	27 (50)	17 (49)	101 (46)
Anormal	74 (56)	27 (50)	18 (51)	119 (54)

Tabla 16: Resultados de la audición y el lenguaje de acuerdo a la edad gestacional

	Grupo 1 N= 131(%)	Grupo 2 N= 54(%)	Grupo 3 N= 35(%)	Total N= 220(%)
Lenguaje				

Normal	95 (73)	31 (57)	19 (54)	145 (66)
Retraso	36 (27)	23 (43)	16 (46)	75 (34)
Audición				
Normal	130 (99)	53 (99)	35 (100)	218 (99)
Hipoacusia				
Leve	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
Severa	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0.5)