

Factores de riesgo perinatales y evolución del neurodesarrollo hasta el primer año de edad

Perinatal risk factors and evolution of neurodevelopment during the first year of life

Lidilia Abreu Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0002-1796-4354>

Andrés Armando Morilla Guzmán^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4796-1752>

Yulian Parada Marín¹ <https://orcid.org/0000-0001-6042-4874>

Vilma Inés Tamayo Pérez² <https://orcid.org/0000-0003-4827-4978>

Esther Cabrerías Benites¹ <https://orcid.org/0000-0003-2848-5209>

Dora Argelia Rodríguez Cortina¹ <https://orcid.org/0000-0001-8806-3927>

¹Hospital Materno Infantil “Dr Ángel Arturo Aballí”. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: andres.morilla@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La evaluación del neurodesarrollo facilita la intervención oportuna al detectar alteraciones neurosensoriales, cognitivas, motoras y del lenguaje. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo perinatales y la evolución del neurodesarrollo en los niños hasta el primer año de edad.

Métodos: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, longitudinal, en niños de 1 año con factores de riesgo perinatales, atendidos en la consulta de neurodesarrollo del Hospital Materno Infantil “Dr. Ángel Arturo Aballí, consulta de seguimiento del neurodesarrollo. La muestra quedó conformada por un total de 438 pacientes, distribuida en dos grupos constituidos por 266 con alteraciones del neurodesarrollo y 172 en los que no se detectó ninguna alteración, en los que se

compararon las afecciones perinatales ocurridas, los resultados de estudios complementarios y evaluación clínica neurológica a los 6 meses y al año de edad.

Se utilizaron las frecuencia absoluta y relativa, *Ji*-cuadrado y *Odds ratio*, intervalo de confianza y valor de $p < 0,05$.

Resultados: Entre los factores de riesgo perinatal de alteraciones del neurodesarrollo se halló el sexo masculino 68,4 vs 43,6 % (OR: 2,8; IC: 1,88- 4,17), los trastornos metabólicos 13,5 vs 7,6 % (OR: 2,5; IC: 1,32- 4,94) y la asfixia perinatal 11,2 vs 1,2 % (OR: 10,8; IC: 2,54- 45,82).

Conclusiones: Los factores de riesgo perinatales relacionados con las alteraciones del neurodesarrollo fueron el sexo masculino, el bajo peso al nacer, la prematuridad, la puntuación de Apgar al 5to. minuto, la sepsis, los trastornos metabólicos, la asfixia perinatal y las convulsiones. Los niños con alteraciones del neurodesarrollo a los tres meses tuvieron una mejoría al año de vida.

Palabras clave: trastornos del neurodesarrollo; estudios de seguimiento; enfermedades del recién nacido.

ABSTRACT

Introduction: Neurodevelopmental assessment facilitates timely intervention by detecting sensorineural, cognitive, motor and language alterations.

Objective: Determine the perinatal risk factors and the evolution of neurodevelopment in children up to the first year of age.

Methods: Descriptive, retrospective, longitudinal observational study in 1-year-old children with perinatal risk factors, attended in the neurodevelopment consultation of "Dr. Ángel Arturo Aballí" Maternal and Children's Hospital, which is a neurodevelopmental follow-up consultation. The sample was made up of a total of 438 patients, distributed in two groups consisting of : 266 with neurodevelopmental alterations and 172 with no alterations detected, in which the perinatal conditions that occurred, the results of complementary studies and neurological clinical evaluation at 6 months and one year of age were compared. Absolute and relative frequency, *Ji*-square and Odds ratio, confidence interval and $p < 0.05$ value were used.

Results: Among the perinatal risk factors for neurodevelopmental alterations were: male sex 68.4 vs 43.6 % (OR: 2.8; CI: 1.88- 4.17), metabolic disorders 13.5 vs 7.6 % (OR: 2.5 ; CI: 1.32- 4.94) and perinatal asphyxia 11.2 vs 1.2 % (OR: 10.8 ; CI: 2.54- 45.82).

Conclusions: Perinatal risk factors related to neurodevelopmental alterations were male sex, low birth weight, prematurity, Apgar score at 5th minute, sepsis, metabolic disorders, perinatal asphyxia and seizures. Children with neurodevelopmental disorders at three months of birth had an improvement at one year of life.

Keywords: neurodevelopmental disorders; follow-up studies; diseases of the newborn.

Recibido: 20/04/2021

Aprobado: 27/07/2021

Introducción

Han sido varios investigadores los que han aportado sus conocimientos al perfeccionamiento de la evaluación del neurodesarrollo, desde *Tiede-mann*, quien en 1787 inició sus estudios sobre el desarrollo infantil, hasta *Amiel-Tisson* entre otros, quienes fueron determinantes para la comprensión actual del mismo, ambos autores citados por *Márquez* y otros.⁽¹⁾

Los primeros estudios de seguimiento se realizaron en neonatos pretérminos después de iniciada la era moderna de los cuidados intensivos neonatales en 1960, en ellos se mostró una disminución de las secuelas neurológicas al compararlos con los nacidos en épocas anteriores.⁽²⁾

Esta evaluación facilita la intervención oportuna porque detecta alteraciones neurosensoriales, cognitivas, motoras y del lenguaje.⁽³⁾ El neurodesarrollo se refiere a una serie de habilidades en el ámbito corporal, cognitivo y emocional cuya adquisición es de forma natural, secuencial y progresiva durante la infancia,⁽⁴⁾ sus alteraciones están determinadas por un daño neurológico ocasionado por diferentes eventos, los cuales se presentarán en dependencia de la topografía de la agresión, de la causa que lo origina, el momento en que ocurre la agresión, el tiempo que dure, de la susceptibilidad de cada individuo y de la influencia del ambiente.⁽⁵⁾

La afectación varía entre un estudio y otro, según la muestra estudiada, por eso, *Haller*⁽⁶⁾ encuentra entre 4 y 14 % de secuelas neurológicas en pacientes con muy bajo peso al nacer con sepsis. *Simon*⁽⁷⁾ halla afectación de 16,5 % en pretérminos menores de 35 semanas, *Vasco Morales*⁽⁸⁾ 1,2 % de los que asistieron a consulta de seguimiento de alto riesgo y *Pei-Chen T*⁽⁹⁾ observa afectación en 9,9 % de los recién nacidos con ictericia.

En los pacientes con factores de riesgo de alteraciones del desarrollo psicomotor,⁽¹⁰⁾ es importante evaluar el estado del neurodesarrollo para determinar el impacto de las intervenciones realizadas en la etapa neonatal,⁽¹¹⁾ por eso se afirma, que la tasa de supervivencia no es el mejor indicador de calidad de una unidad neonatal, sino también la tasa de supervivencia sin discapacidad.⁽³⁾

Por todo lo antes expuesto, se realizó este estudio para determinar los factores de riesgo perinatales y la evolución del neurodesarrollo en los niños hasta el primer año de edad

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo, analítico, retrospectivo de corte longitudinal, en niños atendidos en la consulta de neurodesarrollo del Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí en el periodo de 2010-2018.

El universo estuvo constituido por niños de 1 año, del municipio de Arroyo Naranjo con riesgo al nacer, atendidos en la consulta de neurodesarrollo durante el periodo de estudio y la muestra se seleccionó mediante muestreo no probabilístico para un total de 438 pacientes que quedaron conformados en dos grupos, 266 con alteraciones del neurodesarrollo y 172 en los que no se detectó ninguna alteración, en los que se compararon las variables de estudio. Cada grupo se definió según examen físico neurológico realizado a la semana de vida o a las 39 semanas de edad gestacional corregida en caso de ser prematuros.

Como criterios de inclusión se consideró a los pacientes objeto de estudio que presentaron algún riesgo al nacer de presentar alteraciones del neurodesarrollo que motivó su seguimiento en consulta de neurodesarrollo y como criterios de exclusión se consideró a todos aquellos que faltaron datos en las historias clínicas.

Las variables estudiadas fueron el sexo, el peso al nacer, la edad gestacional, la forma de nacimiento y la puntuación de Apgar al 5to. minuto de vida. Se estudiaron las principales afecciones neonatales y además se compararon los resultados de estudios indicados en la consulta de neurodesarrollo como ultrasonido transfontanelar, fondo de ojo, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y electroencefalograma. Se realizó una evaluación clínica a los 6 meses y al año de edad que se consideró satisfactoria cuando no presentaron ninguna afectación en el momento de la evaluación y no satisfactoria cuando presentó alguna afectación. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (*statistical package for the social science*, por sus siglas en inglés) versión 17 para determinar la frecuencia absoluta y relativa, Ji cuadrado (χ^2) y Odds ratio (OR), con intervalo de confianza (IC95%) y $p < 0,05$. La investigación fue aprobada por el comité de ética médica de la institución, se cumplieron los principios éticos y se garantizó la confidencialidad de la información obtenida

Resultados

En la tabla 1 se muestra que el nacimiento por cesárea, la prematuridad y la evaluación de Apgar bajo al 5to. minuto fueron los que más probabilidades tuvieron de presentar alteraciones del neurodesarrollo con 20,44; 19,82 y 18,15 veces más respectivamente.

Tabla 1 - Características generales y perinatales según evaluación del neurodesarrollo al año de edad

Características generales y perinatales	Con alteración ND (n=266)		Sin alteración ND (n=172)		p	χ^2	OR	IC95 %
	No.	%	No.	%				
Sexo								
Masculino	182	68,4	75	43,6	0,00	26,05	2,80	1,88-4,17
Femenino	84	31,6	97	56,4				
Peso al nacer (gramos)*								
<1500	25	9,4	4	2,3	0,00	274,25	11,97	7,00-20,45
1501-2499	134	50,4	15	8,7				
≥2500	107	40,2	153	89,0				
Edad gestacional (semanas)**								
<30	9	3,4	0	0,0	0,00	500,07	19,82	10,27-38,24
30-33	42	15,8	5	2,9				
34-36	102	38,3	6	3,5				
37-42	113	42,5	161	93,6				
Forma de nacimiento***								
Cesárea	206	77,4	29	16,8	0,00	251,34	20,44	12,31-33,92
Eutócico	49	18,4	141	82,0				
Instrumentado	11	4,2	2	1,2				
Evaluación de Apgar al 5to. minuto****								
0 a 3	9	3,4	0	0,0	0,00	331,78	18,15	9,96-33,06
4 a 6	155	58,2	14	8,1				
7 a 10	102	38,4	158	91,9				

*OR: calculado a los bajos peso al nacer (menores de 2500 gramos) ; ** OR: calculado a los pretérminos (menores de 37 semanas); ***OR: calculado a los nacidos por cesárea; ****OR: calculado a los que obtuvieron menos de 7 puntos; ND: neurodesarrollo.

En la tabla 2 se muestra que las convulsiones tuvieron 21,73 veces más probabilidades de presentar trastornos del neurodesarrollo.

Tabla 2 - Afecciones neonatales según alteraciones del neurodesarrollo

Afecciones neonatales	Con alteración ND (n=266)		Sin alteración ND (n=172)		p	χ^2	OR	IC95%
	No.	%	No.	%				
Dificultad respiratoria	32	12,1	73	42,4	0,00	53,00	0,18	0,11- 0,29
Sepsis	87	32,7	6	3,5	0,00	53,32	13,4	5,72- 31,58
Íctero	17	6,5	44	25,6	0,00	32,09	0,19	0,10- 0,36
Trastornos metabólicos	36	13,5	13	7,6	0,004	8,26	2,55	1,32- 4,94
Asfixia perinatal	30	11,2	2	1,2	0,00	15,78	10,80	2,54- 45,82
Convulsiones	30	11,2	1	0,5	0,00	18,17	21,73	2,93-160,94
EHI	11	4,1	13	7,6	0,12	2,36	0,52	0,23- 1,20
Otras	23	8,7	20	11,6	0,30	1,04	0,71	0,38- 1,35

hipóxico-isquémica; ND: neurodesarrollo.

EHI: encefalopatía

En la tabla 3 se muestran los resultados de los estudios indicados en consulta de neurodesarrollo en los que se aprecia que el ultrasonido de cráneo tuvo 56,37 veces más y el electroencefalograma 43,13 veces más probabilidades de presentar anomalías.

Tabla 3 - Distribución de los pacientes según resultados de los estudios indicados en consulta de seguimiento del neurodesarrollo

Estudios realizados	Con alteración ND (n=266)		Sin alteración ND (n=172)		p	x ²	OR	IC95%
	No.	%	No.	%				
Ultrasonido de cráneo transfontanelar								
Normal	229	86,1	172	100,0	0,000	25,17	56,37	3,43-924,44
Anormal	37	13,9	0	0,0				
Fondo de ojo*								
Normal	249	93,6	172	100,0	0,001	10,50	24,19	1,44-405,08
Anormal	17	6,4	0	0,0				
Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral								
Normal	242	90,9	171	99,4	0,000	13,03	11,55	2,19-60,75
Anormal	24	9,1	1	0,6				
Electroencefalograma								
Normal	110	41,4	167	97,0	0,000	138,68	43,13	17,82-104,35
Anormal	156	58,6	5	3,0				

ND: neurodesarrollo; *el fondo de ojo no constituye un examen complementario, pero se incluyó en esta tabla por su importancia en el examen físico del segundo par craneal.

Se aprecia que a los 6 meses 37,9 % de los que tenían alteraciones del neurodesarrollo, tuvieron una evaluación satisfactoria y al año representó 76,3 % (Tabla 4).

Tabla 4 - Distribución de los pacientes según su evolución, a los 6 meses y al año ND:

Evaluación del neurodesarrollo	Con alteración ND (n=266)		Sin alteración ND (n=172)		p	x ²	OR	IC95%
	No.	%	No.	%				
Evaluación a los 6 meses								
Satisfactoria	101	37,9	172	100	0,00	170,08	562,53	34,6-9129,3
No satisfactoria	165	62,1	0	0,0				
Evaluación al año								
Satisfactoria	203	76,3	172	100	0,00	46,61	107,65	6,6-1752,8
No satisfactoria	63	23,7	0	0,0				

ND: neurodesarrollo.

Discusión

Se observó un predominio del sexo masculino, similar a lo obtenido por otros autores^(12,13) que hallan este sexo como un factor de riesgo para los trastornos del neurodesarrollo.

Existen diferencias entre ambos sexos relacionadas con la función neuronal. Varios estudios han demostrado diferencias anatómicas y fisiológicas, estas últimas, comprenden mecanismos celulares y moleculares en cuanto a la apoptosis celular, al metabolismo a nivel mitocondrial, a los mediadores inflamatorios desencadenados durante el daño cerebral e incluso en la respuesta a las acciones terapéuticas de neuroprotección.⁽¹⁴⁾

El bajo peso al nacer y la prematuridad están vinculados al retraso del neurodesarrollo desde la etapa prenatal, por el síndrome de respuesta inflamatoria fetal y la mala perfusión placentaria que frecuentemente los acompañan y por las afecciones o intervenciones que dañan su cerebro inmaduro.⁽¹⁵⁾

Los neonatos pretérminos son más propensos a las alteraciones del neurodesarrollo,⁽¹⁶⁾ estos exhiben una inmadurez de la adaptación conductual que afecta el neurodesarrollo.⁽¹⁷⁾ Unos encuentran estas alteraciones en 11,1% de los menores de 1 500 gramos con discapacidad,⁽¹⁸⁾ lo que es mayor a lo mostrado en este estudio debido a que esta muestra estudiada tiene pesos menores a la de esta investigación mientras otros⁽⁷⁾ aprecian discapacidad en 16,5 % de los pretérminos, inferior a los resultados hallados en este estudio, pero esta muestra tenía diferentes factores de riesgo que pudieron favorecer esto.

La cesárea se ha relacionado con alteraciones del neurodesarrollo,⁽¹⁹⁾ varios investigadores tratan de establecer este vínculo y soportan la hipótesis del efecto adverso en el desarrollo cognitivo⁽²⁰⁾ y otros aspectos del neurodesarrollo⁽²¹⁾ La cesárea está relacionada con otras afecciones en el periodo neonatal temprano que pudieran provocar los trastornos del neurodesarrollo.⁽²²⁾ Los autores consideran que la cesárea es la vía más frecuente cuando existen eventos centinelas o factores de riesgo que conllevan a su indicación y por eso los resultados hallados.

La evaluación de Apgar es una valoración rutinaria para determinar el estado de salud neonatal,⁽²³⁾ esta evaluación al 5to. y al 10mo. minuto tiene mejor valor predictivo de afectación neonatal, aunque solo con esta evaluación no se puede realizar una predicción de las complicaciones neurológicas^(24,25) aunque sigue siendo una variable evaluada en los estudios de neurodesarrollo. *Vasco-Morales*⁽⁸⁾ halló menor frecuencia de Apgar bajo, pero lo consideró como un factor de riesgo de alteraciones del neurodesarrollo y *Odd*⁽²⁶⁾ observó una incidencia menor a lo hallado en este estudio lo que se debe se incluyeron a recién nacidos con 41 semanas o más de edad gestacional.

La sepsis neonatal y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) están asociadas con discapacidad en pretérminos y neonatos muy bajo peso.⁽⁶⁾ El SRIS favorece la liberación de citocinas proinflamatorias que afectan la maduración de la sustancia blanca y favorecen la

infiltración de leucocitos por aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.⁽¹⁵⁾ *Chien*⁽²⁷⁾ halló la sepsis en 18,8 % de neonatos estudiados, similar a este estudio, pero no lo consideró como un riesgo para la afectación del neurodesarrollo.

La hipocalcemia y la hipoglucemia fueron las alteraciones metabólicas más frecuentes, ellas afectan la estabilidad de la membrana neuronal.⁽²⁸⁾ El calcio está involucrado en múltiples procesos bioquímicos del cerebro, por lo que su deficiencia se relaciona con daño neurológico.⁽²⁹⁾

La glucosa es el sustrato energético de las neuronas, la hipoglucemia puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral que conlleva a la producción de radicales libres y muerte celular,⁽³⁰⁾ su efecto puede verse tanto en la hipoglucemia asintomática como sintomática,⁽³¹⁾ no obstante, a pesar de los mecanismos que lo vinculan con la afectación del neurodesarrollo, *McKinlay*,⁽³²⁾ por ejemplo, no pudo demostrar esta relación.

La asfixia perinatal se considera una causa importante de daño neurológico⁽³³⁾ que se caracteriza por periodos de hipoxia-isquemia el cual, dependiendo de su intensidad, pueden ocasionar la muerte o evolucionar a una encefalopatía hipóxico-isquémica.⁽³⁴⁾ *Fineschi*⁽³⁵⁾ refiere una incidencia de asfixia perinatal entre 0,1 y 0,6 %, inferior a lo hallado en este estudio debido a que en esta investigación se incluyó a neonatos con otros factores de riesgo como el bajo peso y la prematuridad.

Las convulsiones neonatales son el síntoma neurológico más frecuente.⁽³⁶⁾ *Gale* y otros,⁽³⁷⁾ hallaron solo 0,2 % de pacientes con convulsiones en aquellos con daño cerebral, menor a lo hallado en este estudio debido a los criterios de inclusión más estrictos utilizados por estos autores, entre los cuales la infección del sistema nervioso central, malformaciones congénitas cerebrales y otras condiciones previas al nacimiento, todo lo cual hace que los resultados sean menores y otros como *Adhikari y Rao*,⁽³⁸⁾ muestran un resultado superior con 15,6 % ya que esta investigación se realizó en niños con asfixia perinatal y diagnóstico de EHI (encefalopatía hipóxico isquémica) grado II lo cual favorece mayor probabilidad de presentar convulsiones neonatales.

La encefalopatía hipóxico isquémica no se relacionó con las alteraciones del neurodesarrollo, al igual que lo observado en otras investigaciones.⁽¹⁰⁾ En el consenso de EHI, la forma leve presenta alteraciones del neurodesarrollo hasta 24 % y en la moderada hasta 45 %.⁽²⁵⁾ Los autores consideran que estos resultados pudieron relacionarse con el predominio de los casos de EHI grado I y II, la atención clínica y terapéutica desde las primeras horas de vida y la intervención temprana conjuntamente con la plasticidad neuronal de los niños.

Predominaron en los estudios indicados en consulta de neurodesarrollo los resultados normales al igual que a otros autores.⁽³⁹⁾ La ecografía transfontanelar tiene un gran valor pronóstico para las alteraciones del desarrollo motor⁽⁴⁰⁾ sin embargo, se ha encontrado más estudios imagenológicos normales que anormales, lo que coincide con los resultados de esta investigación.⁽⁴¹⁾

Las anomalías visuales en los niños con trastornos del neurodesarrollo tienen una prevalencia de 13 a 25 %, ⁽⁵⁾ lo que es superior a nuestros resultados debido a la edad gestacional mayor en los

niños. Otros investigadores⁽⁴¹⁾ hallan más trastornos visuales en el examen del fondo de ojo porque los recién nacidos estudiados eran solo pretérminos tardíos y por ende, de mayor riesgo.

La pesquisa universal auditiva con emisiones otoacústicas y potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) favorece la intervención temprana que permite la rehabilitación de hipoacusia.⁽⁴²⁾ *Torres López*⁽⁴¹⁾ halló mayor cantidad de pacientes con PEATC anormales que los mostrados en esta investigación debido a que su muestra incluyó pacientes de mayor riesgo y *Poonual*⁽⁴³⁾ informa 4,3 % con hipoacusia, inferior a lo hallado en este estudio debido a los criterios de inclusión utilizados como menor índice de bajo peso al nacer y mayor evaluación de Apgar al 5to. minuto, dos aspectos a tener en cuenta en esta diferencia, además que fue un estudio realizado a los 3 meses de edad con herramienta no similar, basada en criterios diferentes.

La utilización del electroencefalograma (EEG) para el monitoreo neurofisiológico es un método muy útil.⁽⁴⁴⁾ *Medina Bethencourt*⁽¹⁰⁾ halló que el 40 % de los pacientes tuvieron un EEG anormal, similar a lo hallado en este estudio, mientras que para *Torres López*⁽⁴¹⁾ el resultado hallado fue mayor investigación debido a que su muestra incluyó pacientes de mayor riesgo.

Este periodo es el de mayor neuroplasticidad y receptividad de la estimulación del sistema nervioso⁽⁴⁵⁾ por lo que la mejoría entre la evaluación realizada a los 6 meses y al año de vida puede ser secundaria a la intervención temprana orientada en las consultas multidisciplinarias de neurodesarrollo y de la atención primaria de salud.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra que podría haberse estudiado la valoración nutricional como variable para evaluar a los neonatos con restricción del crecimiento intrauterino, en cuanto al peso al nacer fue escasa la muestra de los que tuvieron peso al nacer menor de 1500 gramos o menos de 30 semanas por realizarse este estudio en un hospital que no es centro de referencia para esto.

Las alteraciones del neurodesarrollo se limitaron a la expresión de su alteración o no sin especificar si fueron neurosensoriales, cognitivas, motoras y del lenguaje, que además se evaluó al cumplir el primer año de edad y hubiese sido mejor a los dos o cinco años.

Podemos concluir que el sexo masculino, el bajo peso al nacer, la prematuridad, la puntuación de Apgar bajo al 5to. minuto, los recién nacidos que presentaron sepsis, trastornos metabólicos, asfixia perinatal y convulsiones tuvieron más probabilidades de presentar alteraciones del neurodesarrollo. Los niños con alteraciones del neurodesarrollo pueden tener una mejoría al año de vida debido a las intervenciones médicas y del medio ambiente, lo que demuestra la capacidad de plasticidad neuronal en este periodo.

Los autores recomiendan realizar un estudio prospectivo que permita determinar otros factores de riesgo de alteraciones del neurodesarrollo, incluir otras variables que definan las alteraciones específicas del neurodesarrollo, realizar un estudio de seguimiento hasta los 5 años de edad y aplicar otras técnicas estadísticas que permita una evaluación de otras variables como factores de riesgo.

Referencias bibliográficas

1. Márquez Jiménez J, Alvarado Ruíz GA, Martínez Vázquez RI, Rolón Lacarriere O, Monroy Cortés MM, Hurtado Ochoterena CA, *et al.* Neurodesarrollo Y. Estimulación Temprana en Pediatría. México: Confederación Nacional de Pediatría; 2018 [acceso 04/07/2019]. Disponible en: <https://conapemecongresos.org/2018/wp-content/uploads/2018/01/manual-neurodesarrollo.pdf>
2. Wilson-Costello DE, Payne AH. Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes of High-Risk Neonates. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editores. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant. 11ma ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.1091-1109
3. Torres Valdivieso MJ, Rodríguez López J, Gómez Castillo E, Bustos Lozano G, Bergón Sendin E, Pallás Alonso CR. Seguimiento de recién nacidos de peso menor o igual a 1.500 g y edad gestacional menor o igual a 32 semanas durante los 2 primeros años de edad corregida: comparación de 2 periodos de tiempo. *An Pediatr (Barc)*. 2010 [acceso 07/06/2018];72(6):377-84. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/seguimiento-recien-nacidos-peso-menor/articulo/S1695403310001232/>
4. Ortiz-Calderón MV, Valencia-Valencia D, Páez-Pineda OD. Evaluación longitudinal del diagnóstico funcional del neurodesarrollo según el método de Múnich en niños pretérmino. *Rev Salud Pública*. 2017 [acceso 07/06/2018];19(2):161-5. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rsap/2017.v19n2/161-165/es/>
5. García García RJ, Robinson Agramonte MÁ. Comorbilidad en pacientes con trastornos del neurodesarrollo. *Rev. cuban. pediatr*. 2020 [acceso 04/01/2021];92(4):e1108. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1108/627>
6. Haller S, Deindl P, Cassini A, Suetens C, Zingg W, Abu Sin M, *et al.* Neurological sequelae of healthcare-associated sepsis in very-low-birthweight infants: Umbrella review and evidence-based outcome tree. *Euro Surveill*. 2016 [acceso 04/07/2019];21(8):pii30143. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/21/8/eurosurv-21301433.pdf?expires=1612891008&id=id&accname=guest&checksum=FA74CD25CF1103AA0B5BA868CBE5DA48>
7. Simon L, Théveniaut C, Flamant C, Frondas-Chauty A, Darmaun D, Rozé J C. In Preterm Infants, Length Growth below Expected Growth during Hospital Stay Predicts Poor Neurodevelopment at 2 Years. *Neonatology* 2018 [acceso 04/07/2019];114:135-41. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/487663>
8. Vasco-Morales S, Herrera-Tasiguano AE, Verdesoto-Jácome CA, Toapanta Pinta PC. Estudio predictivo de los factores de riesgo perinatales relacionados con alteraciones en el neurodesarrollo. *Braz J Develop. Curitiba*. 2020 [acceso 04/01/2021];6(9):67931-40. Disponible en: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/16542/13518>

9. Pei-Chen T, Hsin-Ling Y, Yu-Shih S, Yen-Chen C, Szu-Hui C, Wen-Jue S, *et al.* Long-term neurodevelopmental outcomes of significant neonatal jaundice in Taiwan from 2000-2003: a nationwide, population-based cohort study. *Nature Res.* 2020 [acceso 04/01/2021];10:11374. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68186-w.pdf>
10. Medina Bethencourt M. Alteraciones del neurodesarrollo en niños con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica: una comparación por estadios de gravedad [tesis]. Canarias, Facultad de Ciencias de la Salud: La laguna; 2020. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/20355>
11. De Mauro SB, Hintz SR. Valoración del riesgo y resultados del neurodesarrollo. En: Gleason CA, Juul Avery SE, editores. *Enfermedades del recién nacido*. Barcelona: Elsevier; 2018.p.971-990.e7
12. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.*2015 [acceso 04/07/2019];100(4):F301-F304 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484499/pdf/fetalneonatal-2014-307684.pdf>
13. Robaina GR, Santiago AM, Riesgo S de la C, Rodríguez N. Epidemiología de la encefalopatía neonatal en un hospital de tercer nivel en Cuba. *Rev Cubana Pediatr.* 2013 [acceso 04/07/2019];85(1):51-65. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v85n1/ped06113.pdf>
14. Rosenkrantz TS, Hussain Z, Fitch HR. Sex Differences in Brain Injury and Repair in Newborn Infants: Clinical. Evidence and Biological Mechanisms. *Front Pediatr.* 2019 [acceso 04/01/2021];7(211):1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606734/>
15. Garfinkle J, Miller SP. The Placenta and Neurodevelopment in Preterm Newborns. *Neoreviews.* 2018 [acceso 04/07/2019];19(8):e456-e465. Disponible en: <https://neoreviews.aappublications.org/content/19/8/e456>
16. Millar PA, Navarro JJ, Martella D, Gallardo CP. Prevalencia de alteraciones del neurodesarrollo motriz en niños prematuros sin diagnóstico de parálisis cerebral. *Fisioterapia.* 2018 [acceso 04/07/2019];40(6):305-11. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0211563818301093.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
17. Gardona L, Picciolinib O, Squarzaa C, Frigerioa A, Giannia ML, Gangia S. Neurodevelopmental outcome and adaptive behaviour in extremely low birth weight infants at 2 years of corrected age. *Early Human Developm.* 2019 [acceso 10/05/2020];128:81-5. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0378378218306583>
18. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, *et al.* Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1.500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN1500. *An Pediatr (Barc).* 2013 [acceso 04/07/2019];79(5):279-87. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S1695403313001550>

19. Mariani GL, Vain NE. The rising incidence and impact of non-medically indicated pre-labour cesarean section in Latin America. *Seminars Fetal Neonatal Med.* 2019 [acceso 21/10/2020];24(1):11-17. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1744165X18301070>
20. Blazkova B, Pastorkova A, Solansky I, Veleminsky M, Veleminsky M Jr, Rossnerova A, *et al.* The Impact of Cesarean and Vaginal Delivery on results of Psychological Cognitive Test in 5 Year Old Children. *Medicina.* 2020 [acceso 10/01/2021];56:554. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589839/pdf/medicina-56-00554.pdf>
21. Zaigham M, Hellström-Westas L, Domellöf M, Andersson O. Pre labour caesarean section and neurodevelopmental outcome at 4 and 12 months of age: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 [acceso 10/01/2021];20:564. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03253-8>
22. Sadler M. Los efectos de la cesárea en la salud infantil: un asunto urgente. *Rev Chil Pediatr.* 2018 [acceso 04/07/2019];89(4):561-2. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062018000400561
23. Razaz N, Cnattingius S, Joseph KS. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ.* 2019 [acceso 10/01/2021];365:1656. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l1656.full.pdf>
24. Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020 [acceso 10/01/2021];383:49-57. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1915075?articleTools=true>
25. Lemus-Varela L, Sola A, Golombek S, García-Alix A; miembros del VII consenso SIBEN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. Costa Rica: EDISIBEN; 2015.
26. Odd DE, Yau C, Winter C, Draycott T, Rasmussen F. Associations between birth at, or after, 41 weeks gestation and perinatal encephalopathy: a cohort study. *BMJ Paediatrics Open.* 2018. [acceso 04/07/2019];2:e000010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842989/>
27. Chien HC, Chen CH, Wang TM, Hsu YC, Lin MC. Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation. *Pediatr Neonatol.* 2018 [acceso 04/07/2019];59:168-e175. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1875957216301735.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
28. Andrade E, Chavez W, Shaikh ZI. Neonatal Encephalopathies: A Clinical Perspective. *Cureus.* 2019 [acceso 10/01/2021];11(6):e4948. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701909/>
29. Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? *Internat J Pediatr.* 2019 [acceso 10/01/2021];4318075:1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6607701/>

30. Yager JY. Glucose and Perinatal Brain Injury-Questions and Controversies. En: Perlman JM, Cilio MR, Polin RA, editors. Neurology: Neonatology Questions and Controversies. 3th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p 141-61.
31. Mahajan G, Mukhopadhyay K, Attri S, Kumar P. Neurodevelopmental outcome of asymptomatic hypoglycemia compared with symptomatic hypoglycemia and euglycemia in high-risk neonates. *Pediatr Neurol.* 2017 [acceso 04/07/2019];74:74-e79. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0887899417302825>
32. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, *et al.* Harding. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental. Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med.* 2015 [acceso 04/07/2019]:373:1507-18. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1504909?articleTools=true>
33. Rivera Miranda MA, Lara Latamblé NT, Baró Bouly T. Asfixia al nacer: factores de riesgo materno y su repercusión en la mortalidad neonatal. *Rev. inf. cient.* 2018 [acceso 04/07/2019];97(5):1020-30. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=SciELO_1020-30)
34. Núñez A, Benavente S, Blanco D, Bouchi, Ocaña F, Chaffanel M, *et al.* Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr (Barc).* 2018 [acceso 04/07/2019];88(4):228.e1-228.e9. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403317302060>
35. Fineschi V, Viola RV, La Russa R, Santurro A, Frati P. A Controversial Medicolegal Issue: Timing the Onset of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Mediators Inflamm.* 2017 [acceso 04/07/2019]:6024959. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2017/6024959.pdf>
36. Abend NS, Jensen FE, Inder TE, Volpe JJ. Neonatal Seizures. In: Inder TE, Darras BT, de Vries, LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM, Volpe JJ, editors. *Volpe's neurology of the newborn.* 6ta ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. p. 275-321e14.
37. Gale C, Statnikov Y, Jawad S, Uthaya SN, Modi N. Neonatal brain injuries in England: population based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 [acceso 04/07/2019]:103(4):F301-F306. Disponible en: <https://fn.bmj.com/content/103/4/F301>
38. Adhikari S, Rao KS. Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II. *Brain Developm.* 2017 [acceso 10/01/2021]:39:107-11. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S038776041630136X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
39. Dudink J, Steggerda SJ, Horsch S. State-of-the-art neonatal cerebral ultrasound: technique and reporting. *Pediatr Res.* 2020 [acceso 10/01/2021]:87:3-12. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098885/pdf/41390_2020_Article_776.pdf
40. Velásquez-Cruz FE, Trujillo-González HH, Sosa-Flores JL. Hallazgos ecográficos transfontanelar como pronóstico de alteraciones motoras a los dos años en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Rev Cuerpo Méd (HNAAA).* 2019 [acceso 10/01/2021]:12(1):29-34 Disponible en: <http://www.cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/482>

41. Torres López A, Morilla Guzmán AA, Sánchez Villavicencio C, Rosabal Vior L, Santana Noda M, Argüelles Matos A. Seguimiento del neurodesarrollo en los recién nacidos pretérminos tardíos hasta los dos años de edad. Rev. cuban. pediatr. 2019 [acceso 10/01/2021]:91(3):e755. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/755/3>
42. Dedhia K, Graham E, Park A. Hearing Loss and Failed Newborn Hearing Screen. Clin Perinatol. 2018 [acceso 04/07/2019];45:629-43. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0095510818313903>
43. Poonual W, Navacharoen N, Kangsanarak J, Namwongprom S, Saokaew S. Hearing loss screening tool (COBRA score) for newborns in primary care setting. Korean J Pediatr. 2017 [acceso 04/07/2019]:60(11):353-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725340/pdf/kjped-60-353.pdf>
44. Yuan X, Kang W, Song J, Guo J, Guo L, Zhang R, *et al.* Prognostic value of amplitude-integrated EEG in neonates with high risk of neurological sequelae. Ann Clin Translat Neurol. 2020 [acceso 10/01/2021];7(2):210-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034499/pdf/ACN3-7-210.pdf>
45. Carlos-Oliva D, Vitale MP, Grañana N, Rouvier ME, Zeltman C. Evolución del neurodesarrollo con el uso del cuestionario de edades y etapas ASQ-3 en el control de salud de niños. Rev Neurol. 2020 [acceso 10/01/2021];70:12-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Nora_Granana/publication/338302179_Neurodevelopmental_development_with_the_use_of_the_Ages_and_Stages_Questionnaire_ASQ3_in_monitoring_childrens_health/links/5fdb66e445851553a0c47a7d/Neurodevelopmental-development-with-the-use-of-the-Ages-and-Stages-Questionnaire-ASQ-3-in-monitoring-childrens-health.pdf

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés de ningún tipo

Contribución de los autores

Lidilia Abreu Díaz: conceptualización; investigación; administración del proyecto; redacción - revisión y edición.

Andrés Armando Morilla Guzmán: análisis formal; investigación; administración del proyecto; redacción - revisión y edición.

Yulian Parada Marín: curación de datos; investigación; visualización; redacción - borrador original.

Vilma Inés Tamayo Pérez: supervisión; validación; redacción - revisión y edición.

Esther Cabrerías Benites: supervisión; validación; redacción - revisión y edición.

Dora Rodríguez Cortina: curación de datos; validación.