



**Universidad
Zaragoza**



DESARROLLO NEUROCOGNITIVO EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL DURANTE LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE VIDA

María García Ventura

Médico residente de Pediatría Hospital Universitario Miguel Servet

**Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y
Ambientales del Crecimiento y Desarrollo**

CURSO ACADÉMICO 2016-2017

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA.**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TUTORES:

Dr. Jesús M^a Garagorri Otero

Dr. Antonio De Arriba Muñoz

RESUMEN

Introducción: Los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) presentan mayor riesgo de morbilidad perinatal y de anomalías en el neurodesarrollo y la capacidad cognitiva.

Objetivo: Determinar el neurodesarrollo de niños nacidos PEG durante los primeros 2 años de vida. Establecer la influencia de datos antropométricos, crecimiento recuperador, edad gestacional y gemelaridad.

Material y métodos: Estudio longitudinal, prospectivo, de la valoración neurocognitiva realizada, con el test de Brunet-Lézine, a niños PEG desde los 3 a los 24 meses de edad.

Resultados: 91 niños PEG, 47% niñas, 83,5% gestaciones únicas; edad gestacional media 37,7 semanas. Peso medio al nacimiento 2053 ± 433 gramos, longitud $43,9 \pm 2,6$ cm. El 58% (IC95%: 48-68%) realizó "catch up". Presentan peor neurodesarrollo que la población de referencia. No existen diferencias por sexos. Los PEG nacidos de gestaciones múltiples obtienen mejores puntuaciones a los 18 y 24 meses (-0,14 vs -0,60; -1,13 vs -0,68 SDS). Solamente se encuentran diferencias entre los PEG "catch up" positivo y negativo en la sociabilidad a los 18 meses (DM: -0,765SDS; IC95%: -150 a -0.03; $p=0,04$), siendo mejores los resultados en los últimos. Existe correlación directa y positiva entre el peso, longitud y perímetro cefálico con el desarrollo neurocognitivo. La edad gestacional también se correlaciona con mejor neurodesarrollo a los 3 ($R=0,42$, $p=0,02$) y 6 meses ($R=0,44$, $p=0,01$).

Conclusiones: Los niños nacidos PEG presentan un deterioro en el neurodesarrollo mantenido hasta los 24 meses. El crecimiento recuperador no parece ser un factor que mejore la evolución neurocognitiva, en estas edades. La prematuridad influye durante los primeros 6 meses.

Palabras claves: recién nacido pequeño para la edad gestacional, neurodesarrollo, crecimiento recuperador, test Brunet-Lézine.

ABSTRACT

Background: Born small for gestational age (SGA) show higher risk of perinatal morbimortality and neurodevelopment and cognitive problems.

Objective: To determine children born SGA's neurodevelopment during the first 2 years of life. To establish the influence of anthropometric data, catch up, gestational age and multiple gestation.

Material and methods: A longitudinal, prospective study of the neurocognitive assessment performed, with Brunet-Lézine test, on SGA children from 3 to 24 months.

Results: 91 SGA children, 47% girls, 83.5% single pregnancies; mean gestational age 37.7 weeks. Average weight at birth 2053 ± 433 gr, length 43.9 ± 2.6 cm. 58% (95%CI: 48-68%) performed catch-up. They show worse neurodevelopment than referent population. There are no differences by sex. SGAs born from multiple gestations obtained better scores at 18 and 24 months (-0.14 vs -0.60, -1.13 vs -0.68 SDS). There are only differences between positive and negative catch-up SGAs in sociability at 18 months (MD: -0.765 SD, 95% CI: -1.50 to -0.03, $P = 0.04$) were the only ones found, being better the results in the last ones. There is a direct and positive correlation among weight, length and cephalic perimeter with neurocognitive development. Gestational age is also correlated with better neurodevelopment at 3 ($R = 0.42$, $P = 0.02$) and 6 months ($R = 0.44$, $P = 0.01$).

Conclusions: Children born SGA present worse neurodevelopment maintained up to 24 months. Catch up growth does not seem to be a factor which improves neurocognitive evolution at these ages. Prematurity influences during the first 6 months.

Keywords: born small for gestational age, neurodevelopment, catch up, Brunet-Lézine test.

ABREVIATURAS EMPLEADAS:

Abreviatura	Significado
AEG	Adecuado para la edad gestacional
CD	Cociente de desarrollo
CI	Cociente intelectual
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
DM	Diferencia de medias
DS/DE	Desviación estándar
EC	Edad cronológica
ED	Edad de desarrollo
EG	Edad gestacional
GH	Hormona de crecimiento
IC	Intervalo de confianza
IGF	Insuline-like growth factor
IMC	Índice de masa corporal
IP	Índice ponderal
LONG	Longitud
LRN	Longitud recién nacido
n	Número de casos
PC	Perímetro cefálico
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PRN	Peso recién nacido
SDS	Scores de la desviación estándar
SEG	Semanas de edad gestacional
SGA	Small for gestational age
TD	Talla diana
VC	Velocidad de crecimiento

ÍNDICE

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

a) Crecimiento.....	1
b) Hipocrecimiento.....	2
c) Crecimiento intrauterino.....	3
d) Hipocrecimiento intrauterino.....	3
e) Neurodesarrollo y PEG.....	8

OBJETIVOS.....	11
----------------	----

MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
-------------------------	----

RESULTADOS

1. Generales.....	16
2. Puntuaciones test neurodesarrollo.....	16
3. Evolución del neurodesarrollo.....	19
4. Análisis por subgrupos	
a. Sexo.....	27
b. Gestación única o múltiple.....	29
c. Realización de “catch up”.....	32
5. Correlaciones.....	35

DISCUSIÓN.....	49
----------------	----

LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	53
--------------------------------	----

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	54
------------------------------	----

CONCLUSIONES.....	55
-------------------	----

BIBLIOGRAFÍA.....	
-------------------	--

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

a) CRECIMIENTO:

El crecimiento es un proceso complejo en el que intervienen una importante diversidad de factores y en el que están implicados la práctica totalidad de los sistemas del organismo. Supone, además, uno de los mejores indicadores del estado de salud de un niño. Para valorar un adecuado crecimiento debemos tener en cuenta factores endógenos y exógenos. Dentro de los endógenos encontramos factores genéticos (talla genética y patrón de desarrollo y maduración de los progenitores), factores hormonales, étnicos, metabólicos y receptividad de los tejidos. Y en cuanto a factores exógenos destacan los nutritivos, afectivos, ausencia de enfermedad, así como la práctica regular de actividad física. De esta manera, la talla adulta estará influenciada por la interacción de todos estos factores y, aunque condicionada genéticamente, la expresión de esta potencialidad dependerá, en último término, del estado de salud y nutrición del niño. Además, en los últimos años el estudio de la epigenética ha puesto de manifiesto la intensa influencia del ambiente en la expresión de los genes⁽¹⁻³⁾.

El crecimiento longitudinal es un proceso dinámico y continuo, no lineal, distinguiéndose 4 etapas^(1,2):

- 1) Crecimiento prenatal/intrauterino: en el que intervienen factores maternos, fisiología placentaria, y factores fetales.
- 2) Lactancia: crecimiento postnatal caracterizado por un incremento rápido durante los dos primeros años de vida.
- 3) Infancia: caracterizada por una velocidad de crecimiento relativamente constante de alrededor de 5-7 cm por año.
- 4) Pubertad: caracterizada por el estirón puberal en que se ganan entre 8-12 cm al año durante 2-3 años, dependiendo del sexo.

Por tanto, el crecimiento resulta, por tanto, un proceso complejo, que requiere una valoración conjunta de los cambios en el tamaño, forma y composición del organismo que se producen a lo largo del tiempo. Con este fin, se utilizan distintos indicadores de crecimiento que permiten hacer una estimación aproximada de la forma en la que se producen estos cambios somáticos.

- Longitud hasta los dos años de edad (en decúbito supino) y talla, posteriormente, (de pie).
- Talla sentado y envergadura: para la medición de los segmentos corporales.

- Peso e Índice de Masa Corporal (IMC): para la valoración nutricional.
- Velocidad de crecimiento: diferente según las etapas de crecimiento.

Para poder comparar los parámetros anteriores, se tiene en cuenta el percentil y el z-score de la desviación estándar de la media, y es recomendable utilizar gráficas poblacionales de referencia actualizadas.

Además, a la hora de valorar un adecuado crecimiento se deben de considerar:

- La edad ósea: considerando normal aquella que está en más o menos un año con respecto a la edad cronológica del paciente, utilizando atlas radiográficos de maduración ósea como el de *Greulich y Pyle*⁽⁴⁾ y calculando el pronóstico de talla adulta por medio de métodos como el de *Bayley-Pinneau*⁽⁵⁾.
- El grado de maduración sexual, mayoritariamente utilizando como referencia los estadios de Tanner.

b) HIPOCRECIMIENTO:

El hipocrecimiento es, junto con el exceso de peso, el motivo de consulta más frecuente en Endocrinología Pediátrica. En la práctica clínica, hablamos de hipocrecimiento cuando encontramos los siguientes criterios⁽³⁾:

- Talla por debajo de 2 DS para la edad y sexo del sujeto.
- Talla que, aun estando entre ± 2 DS para la población general, se sitúan más de 2 DS por debajo del carril de crecimiento correspondiente a su talla diana (TD) ± 5 cm.

$$TD \text{ varón} = \frac{\text{Talla padre} + \text{Talla madre} + 13}{2}$$

$$TD \text{ mujer} = \frac{\text{Talla padre} + \text{Talla madre} - 13}{2}$$

- Un pronóstico de talla adulta por debajo de 2 DS de la TD (talla diana).
- Una velocidad de crecimiento (VC) que, independientemente de la talla, se mantiene más de 2 años por debajo de 1 DS para su edad y sexo.

Resulta esencial diferenciar entre hipocrecimiento de inicio prenatal del postnatal, así como establecer si se trata de un hipocrecimiento armónico (se conservan las proporciones normales entre las distintas partes del cuerpo) o disarmónico.

El hipocrecimiento disarmónico es habitualmente secundario a displasias óseas o iatrogénico y la desproporción corporal puede afectar preferentemente al tronco o a los

miembros, ya sea en su segmento proximal, medio o distal. La existencia de un crecimiento disarmónico es siempre patológica; mientras que el hipocrecimiento armónico puede ser normal o patológico.

c) CRECIMIENTO INTRAUTERINO

El crecimiento intrauterino y extrauterino tienen características diferenciales. El crecimiento fetal se ve regulado, como se ha comentado anteriormente, por múltiples factores. Los genomas parentales marcan una huella genómica ("*genoma imprinting*") desde la gametogénesis y explican entre un 35 y un 40% de las variaciones observadas en el peso al nacer. Este regulador genético viene modulado por otros reguladores de crecimiento externos: el regulador hormonal de naturaleza fetal y estimulante, y el regulador ambiental de naturaleza materna y casi siempre restrictivo. Las principales hormonas implicadas en el control de crecimiento fetal difieren de las relacionadas con el crecimiento postnatal, siendo fundamentales la insulina y el sistema de los *insuline-like growth factor* (IGF).

Cuando hablamos de crecimiento intrauterino restringido (CIR), encontramos una alteración de la sensibilidad, con una relativa resistencia tanto a insulina, como a IGF-I y como a la hormona de crecimiento (GH), así como una posible alteración de las proteínas transportadoras de IGF. De tal forma, que parece que la interacción entre el aporte de nutrientes y el eje endocrino somatotrópico (IGF-I, IGF-II, GH, insulina) es esencial en la adecuada progresión del crecimiento fetal⁽⁶⁾.

d) HIPOCRECIMIENTO INTRAUTERINO:

Varios términos se han utilizado para describir a recién nacidos con bajo peso para su edad gestacional. Entre ellos se encuentra pequeño para su edad gestacional (PEG) y crecimiento intrauterino restringido (CIR). Ambos términos, pueden incluir a los mismos pacientes, ya que la mayoría de los PEG (>90%) han sufrido un CIR, y aunque los factores implicados en ambos son similares, no significan lo mismo y no deben confundirse.

Se define PEG o *small for gestational age* (SGA) a aquel recién nacido con longitud y/o peso al nacimiento por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) o por debajo del percentil 3 para su edad gestacional^(7, 8). Esta definición, sin embargo, no distingue entre los recién nacidos que son constitucionalmente pequeños de aquellos que durante el embarazo han visto restringido su crecimiento. La identificación del niño pequeño para su edad gestacional (PEG) es importante porque este presenta un

mayor riesgo de morbilidad perinatal, así como de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. El término PEG es un concepto estático que utiliza el peso y la longitud en el momento del nacimiento^(7, 9). Es interesante diferenciar si el niño PEG es simétrico o armónico (peso y longitud afectados) o asimétrico o disarmónico (peso o longitud afectados), es decir, que sea un niño de talla corta y delgado o solo delgado. Se puede utilizar el índice ponderal (IP)⁽⁹⁾:

$$IP = \frac{\text{peso}}{\text{longitud}} \times 100$$

de manera que, si se encuentra por debajo del percentil 10 para su edad gestacional, se consideraría asimétrico. Esta clasificación permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de morbilidad cardiovascular.

Por otra parte, el término CIR haría referencia a los fetos que no alcanzan el crecimiento intrauterino potencial esperado en función de factores genéticos y ambientales. Se define como peso fetal, en este caso estimado, menor del percentil 10. Se ha propuesto distinguir entre CIR moderado (peso final al nacimiento entre el percentil 3 y el 10) y CIR severo (peso final al nacimiento menor del percentil 3). Clínicamente, la mayoría de los recién nacidos con CIR son identificados porque nacen pequeños para la edad gestacional. El CIR es un concepto dinámico cuya detección exige un seguimiento en el tiempo mediante ecografía y que implica una disminución en la velocidad de crecimiento del feto, no alcanzando su potencial genético, con independencia de que el peso al nacer esté o no por debajo de los límites de la normalidad para los estándares poblacionales^(7,9).

Algunos autores han propuesto considerar CIR a los recién nacidos bajo el percentil 5 e incluso el percentil 3, a favor de una estricta definición que se correlaciona mejor con un aumento de la morbilidad fetal y perinatal⁽⁶⁾. El “*National Institute of Child Health and Human Development*”, con el objetivo de unificar criterios, ha considerado CIR a todos aquellos fetos con un peso al nacer por debajo del percentil 10, según curvas poblacionales⁽¹⁰⁾. En el 60 al 70% de los casos de CIR se desconoce el agente causal y únicamente en el 30 al 35% se demuestra la etiología, predominando patologías de origen genético (10 al 15%). Son muchos los trabajos que demuestran que el CIR se relaciona con patología futura, no sólo de recién nacido, sino incluso con una reducción ponderoestatural postnatal y con una capacidad intelectual y habilidad motora menores⁽⁶⁾. Los fetos con retraso del crecimiento intrauterino tendrían restringido su aporte nutritivo, de forma que, para aumentar sus opciones de sobrevivir, responden reduciendo su tamaño, preservando el crecimiento del cerebro, acelerando la maduración pulmonar y aumentando la producción de hematíes. El feto

redirige el flujo de sangre hacia órganos vitales como el cerebro, corazón, glándulas adrenales y placenta. La grasa corporal total, la masa magra y el contenido mineral óseo se reducen. El contenido de nitrógeno y proteínas son más bajos debido a la reducción de masa muscular. La cantidad de glucógeno en músculo esquelético e hígado también se ve disminuida como consecuencia de una menor concentración de glucosa e insulina en el plasma fetal. El riesgo de morbilidad durante el periodo perinatal de estos fetos está aumentado, debido al compromiso en el crecimiento y a la reducción de las reservas energéticas que aumentan la vulnerabilidad de estos neonatos durante el estresante periodo neonatal con la transición de la vida intrauterina a la extrauterina.

Por tanto, la diferenciación entre PEG y CIR puede resultar imprecisa. Como se ha comentado anteriormente, usando los criterios definitorios de PEG no se distingue entre los fetos que son pequeños, pero alcanzan su crecimiento potencial esperado de aquellos que en los que éste se ve afectado. Además, utilizando la definición de PEG a la hora de detectar niños con crecimiento intrauterino retardado, estamos perdiendo a todos aquellos fetos en los que ha existido un retraso en el crecimiento intrauterino, pero alcanzan al nacimiento un peso mayor al percentil 3 según su edad gestacional, pero inferior a su crecimiento esperado. Por este motivo se han elaborado curvas teniendo en cuenta factores constitucionales que influyen en el crecimiento fetal.

1. Incidencia:

Epidemiológicamente los niños pequeños para su edad gestacional representan un 3-5% de la población. El grupo más numeroso es el que sólo tiene afectada la longitud (2,4%); el 1,6% tienen afectado únicamente el peso y el 1,5% tienen peso y longitud bajos. El bajo peso al nacer (<2500g en recién nacidos a término) es frecuente en muchos países, y representa un problema importante de salud pública que conlleva diversos efectos negativos a corto y largo plazo⁽¹¹⁾.

2. Etiología:

Son múltiples las causas que alteran el crecimiento intrauterino normal y su regulación, se ve influenciada por múltiples y complejos factores. El crecimiento fetal normal es el resultado del potencial de crecimiento predeterminado genéticamente y de su modulación por factores maternos, fetales, placentarios y ambientales. Los factores genéticos explican hasta un 38% de las variaciones de peso al nacer. El peso al nacimiento también presenta variaciones en función de la etnia, raza y género⁽¹²⁾. El aporte de

nutrientes energéticos, proteínas, vitaminas, oligoelementos, minerales, agua y oxígeno dependen directamente de la ingesta y las reservas maternas. La malnutrición materna previa a la concepción y durante el primer trimestre condiciona modificaciones en la placenta con pérdida de vellosidades coriales, afectando a la obtención de sustratos energéticos por parte del feto, que además se encuentra en el periodo de máxima multiplicación celular. Si la malnutrición materna tiene lugar durante el tercer trimestre de embarazo, se producen alteraciones en el depósito de grasa corporal, ya que es en esta etapa del embarazo en la que se constituyen las reservas energéticas. Será necesario asegurar, por tanto, una adecuada suplementación y alimentación materna para garantizar el aporte necesario de ácidos grasos de cadena corta y media, glucosa y fructosa, aminoácidos esenciales, calcio y fósforo, así como micronutrientes como el hierro, el ácido fólico o el zinc. Los factores placentarios son de gran importancia a la hora del crecimiento fetal, aportando nutrientes y oxígeno, regulando la difusión a la circulación materna de productos del metabolismo fetal y actuando como órgano endocrino capaz de sintetizar hormonas anabólicas con acciones fetales y maternas. Además, permite la transferencia materno-fetal de hormonas y sintetiza muchos factores de crecimiento ⁽⁹⁾. Los factores ambientales maternos como el tabaco, los tóxicos, el alcohol o un nivel socioeconómico bajo parecen ser, también, causas importantes y prevenibles de nacer PEG^(9, 13).

La mayoría de los niños nacidos PEG suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia. La mayoría de ellos experimenta un crecimiento acelerado recuperador o catch-up en los 12 primeros meses de vida, alcanzando una talla superior a -2 DE con 2 años, en un 90% de los casos⁽¹¹⁾. Este crecimiento recuperador puede retrasarse más en caso de que el recién nacido además de PEG sea prematuro. Los mecanismos que desencadenan esta alteración en el crecimiento no se conocen con exactitud. Suele existir una secreción normal de hormona de crecimiento (GH), aunque pueden presentar valores basales elevados, y picos secretorios de alta frecuencia y escasa amplitud. Los niveles de IGF1 e IGFBP3 abarcan un amplio rango de valores, indicando diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH. Ninguna determinación hormonal predice el posible crecimiento recuperador, únicamente la talla parental y la longitud al nacimiento son variables que se pueden considerar sobre la talla adulta en estos pacientes^(14,15). En Europa, y por consiguiente en nuestro país, el tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante está aprobado desde el año 2003, en aquellos pacientes PEG no

sindrómicos que a los 4 años de vida no han realizado crecimiento acelerado recuperador, y que, por tanto, permanecen con talla inferior a 2,5 DE y menor de 1 DE ajustada a su talla genética. La dosis recomendada diaria oscila entre 0,035 a 0,067 mg por kilogramos de peso. Se considera una adecuada respuesta una mejoría en torno a 1 SDS en la talla tras el primer año de tratamiento, siendo la edad de inicio precoz, el déficit de talla individual corregido por talla diana y una mayor dosis de GH, factores predictores de buena respuesta⁽¹⁶⁾. Sin embargo, no hay que olvidar que entre un 5 y un 8% de pacientes no responden a GH. Por tanto, será necesario un diagnóstico temprano de la falta de “*catch-up*” en los PEG y valoración de tratamiento con GH, para la óptima aceleración del crecimiento, normalización de la talla prepuberal y mejoría de la talla final⁽¹¹⁾.

En los pacientes PEG, las modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el periodo prenatal pueden condicionar alteraciones en el proceso de adrenarquía y de la pubertad. Numerosos estudios evidencian que los niños nacidos pequeños para la edad gestacional presentan pubertad adelantada en relación con los nacidos con peso y talla adecuada para su edad gestacional (AEG)⁽¹⁷⁾. Al inicio de la pubertad, los niños PEG presentan un ligero retraso en la edad ósea respecto al grupo AEG, aunque posteriormente ésta presenta mayor velocidad de maduración. Las niñas PEG que realizan un “*catch-up*” postnatal rápido y exagerado, sobre todo en peso, presentan con mayor frecuencia pubarquía precoz debido a adrenarquía precoz⁽¹⁸⁾. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y 9 años y la menarquía puede adelantarse unos meses, entre 5 y 10, condicionando una menor talla final. También se ha descrito una mayor predisposición al exceso de adiposidad central, así como mayor riesgo de desarrollar durante la adolescencia y edad adulta síndrome de ovario poliquístico en mujeres y cáncer de testículo en hombres^(19,20).

Ello tiene consecuencias a lo largo de toda la vida. El incremento rápido y precoz de peso y masa grasa favorece la aparición de eventos cardiovasculares, es por eso que los recién nacidos PEG tienen aumentado el riesgo de desarrollar problemas cardiovasculares, así como el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Existe una incidencia seis veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer⁽⁸⁾. A pesar de ello, la aparición de alteraciones clínico analíticas que caracterizan a dicho síndrome durante la infancia en los niños PEG es muy baja, y será necesario optimizar las medidas preventivas recomendadas al resto de la población, estableciendo especial hincapié en los niños PEG por su potencial riesgo⁽²¹⁾. Todos los riesgos cardiovasculares descritos en niños nacidos PEG pueden ser modulados desde el nacimiento, gracias a factores epigenéticos: así, se sabe que

evitando una ganancia excesiva de peso durante los primeros meses y años de la vida se puede impedir su desarrollo⁽²²⁾. En este sentido, la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de vida, excluyendo fórmulas artificiales y/o fortificantes, es fundamental para ello⁽²³⁾. Posteriormente, según el niño va creciendo, será necesario reforzar e inculcar desde el principio hábitos saludables, fomentando la realización de ejercicio físico de forma regular.

e) NEURODESARROLLO Y PEG:

El desarrollo del sistema nervioso es un proceso complejo que tiene como resultado la maduración de las estructuras, la adquisición de habilidades y, finalmente, la formación del individuo como persona única⁽²⁴⁾. Obteniéndose como resultado la maduración del sistema nervioso con el consiguiente desarrollo de las funciones cerebrales y, a la vez, la formación de la personalidad. El desarrollo del cerebro se inicia muy temprano en la vida y continúa varios años después del nacimiento. Existen periodos críticos para el desarrollo cerebral normal, siendo los principales la vida intrauterina y el primer año de vida. Podemos resumir las etapas del desarrollo del cerebro en estas cuatro: proliferación neuronal, migración, organización y laminación del cerebro, y mielinización⁽²⁵⁾. No son etapas consecutivas, se van superponiendo y pueden ser afectadas simultáneamente si existe algún agente externo o interno presente en el medio como la exposición fetal a medicamentos, infecciones, tóxicos, desnutrición y estrés materno.

El desarrollo neurológico también debe ser monitorizado, principalmente en los primeros años de vida, para diagnosticar precozmente retrasos de desarrollo y para el tratamiento precoz de los mismos⁽²⁶⁾.

Nacer PEG es una condición que en sí misma puede tener una influencia negativa sobre el desarrollo neurocognitivo. La insuficiencia placentaria que origina el retraso de crecimiento provoca una falta de nutrientes y cambios en las funciones endocrinas fetales y placentarias que puede comprometer el crecimiento y desarrollo cerebral en el feto. Así, los niños PEG asocian un deterioro en diversas funciones cognitivas y sensoriales, que en la mayoría de los casos es leve, pero puede estar presente desde el periodo neonatal o hacerse evidente en etapas más tardías. Estos niños presentan un volumen cerebral disminuido que podría ser responsable de dicho deterioro cognitivo⁽²⁷⁾ y que estudios morfológicos realizados mediante Resonancia Magnética demuestran también una disminución del volumen cortical, ya desde el nacimiento⁽²⁸⁾. El compromiso del crecimiento cerebral afecta sobre todo al volumen del hipocampo,

zona relacionada íntimamente con la memoria, la densidad neuronal, el espesor y la mielinización⁽²⁹⁾.

Estos problemas son objetivables desde la primera infancia, ya que son niños que presentan un perímetro cefálico en los límites inferiores de la normalidad o por debajo⁽³⁰⁾.

Caminan o hablan algo más tarde que la población general; presentan con mayor frecuencia problemas neurológicos afectando a funciones reguladas por la corteza frontal como la atención, la creatividad, el lenguaje, la memoria y las capacidades del aprendizaje, con una menor habilidad en matemáticas y comprensión lectora, presentando muchos de ellos trastorno por déficit de atención e hiperactividad⁽³⁰⁾.

Además, son más vulnerables ante las adversidades que los nacidos adecuados para la edad gestacional⁽³¹⁾, siendo, sin embargo, similares a éstos en habilidades visuales y espaciales, sensoriales y motoras.

Las escalas de desarrollo son instrumentos de medición del progreso evolutivo con los que podemos establecer comparaciones en función de los logros conseguidos por los niños. Cualquier prueba que estudie el desarrollo o cualquiera de sus procesos de manera estandarizada es susceptible de ser calificada como escala, máxime si ésta establece una diferenciación por edades cronológicas o psicológicas.

Mediante la realización de tests de desarrollo neurológico adecuados a cada edad podemos conocer las áreas más afectadas en función de la edad⁽³²⁾. De forma que, entre los 3 y los 24 meses de edad, el área más afectada es la del control postural que evalúa función motora gruesa; entre los 3 y 6 años los peores resultados se obtienen en la escala de función motora que evalúa la coordinación de movimientos tanto finos como gruesos; a partir de los 7 años destacan los malos resultados en el cociente intelectual (CI). Siendo esta última una de las consecuencias más importantes que puede aparecer en un niño PEG.

El deterioro del CI es una de las consecuencias más importantes de nacer PEG. Estos niños muestran una disminución de los valores de CI comparados con la población normal, desde los 3 meses hasta los 14 años de edad. Aproximadamente el 22% de esta población tendrá valores de CI por debajo de -2 SDS, que empeoran progresivamente con la edad y, en algunos casos (alrededor del 10%), puede llegar a instaurarse un retraso mental severo⁽³³⁾.

Los niños nacidos PEG que experimentan en su evolución un crecimiento recuperador o “*catch-up*” muestran unos resultados algo más favorables que los no recuperadores, aunque también presentan un deterioro cognitivo bastante similar con

el paso del tiempo, hallándose la diferencia en que el deterioro se inicia de forma más temprana en los no recuperadores, asemejándose los resultados entre ambos grupos al avanzar los años⁽³³⁾. El tratamiento con hormona de crecimiento mejora los resultados en el grupo de los no recuperadores, pero sin llegar a alcanzar los valores obtenidos por los que han experimentado el “*catch-up*” espontáneo^(33,34).

Estos recién nacidos parecen tener, por tanto, incrementado el riesgo de anomalías en el neurodesarrollo incluyendo una disminución de la capacidad cognitiva. Hasta el momento, la evidencia al respecto es escasa, debido a la heterogeneidad de los estudios, las diferentes medidas de evaluación, el ajuste de los factores de confusión, el pequeño tamaño muestral de los estudios, así como la controvertida definición de PEG.

OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es:

- Determinar el neurodesarrollo de los niños nacidos PEG desde los 3 a los 24 meses de vida.

Como objetivos secundarios se pretende:

- Comprobar si se producen en algún momento cambios en la tendencia del desarrollo de la capacidad intelectual a lo largo de sus dos primeros años de vida.
- Valorar la importancia de los datos antropométricos al nacimiento respecto al desarrollo neurocognitivo.
- Establecer la influencia del crecimiento recuperador o ausencia de este en el neurodesarrollo de los niños PEG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo y analítico llevado a cabo entre el año 2000 y el 2015. El Centro de Crecimiento “Andrea Prader” de Zaragoza realiza seguimiento neurocognitivo a recién nacidos diagnosticados como PEG en la Unidad de Neonatología y Endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Infantil Miguel Servet de Zaragoza. A partir de los datos obtenidos sobre neurodesarrollo en los 2 primeros años de vida de esta cohorte, se realiza este estudio.

La evaluación neurocognitiva es realizada por la misma psicóloga clínica a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. A todos los niños de la muestra se les aplicaron en cada examen los tests validados para conocer su desarrollo psicomotor e intelectual. En estas edades se aplicó, en concreto, la *Escala de Desarrollo Psicomotor de la 1ª Infancia de Brunet-Lézine*, de la que disponemos de estándares validados por el estudio longitudinal del crecimiento, desarrollo y maduración intelectual, realizado en el mismo Centro Andrea Prader⁽³⁵⁾, y en el que se estudiaban a aquellos recién nacidos de embarazos catalogados como normales, sin patología perinatal, con edad gestacional entre 38 y 42 y peso al nacimiento comprendido entre 2500 y 4500 gramos⁽³⁶⁾.

Se incluyeron aquellos pacientes dependientes y, por tanto, nacidos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza, que presentaron al nacimiento, longitud y/o peso por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) o por debajo del percentil 3 para su edad gestacional y sexo. La posibilidad de seguimiento es voluntaria, lo que presupone consentimiento de los padres para que se lleve a cabo el estudio de estos aspectos del neurodesarrollo, una vez informados verbalmente del proyecto.

Se excluyeron aquellos pacientes que tenían o desarrollaron enfermedades que en su evolución pudieran tener implicaciones en su neurodesarrollo.

Una vez aceptados para incluir en el estudio de neurodesarrollo, este se lleva a cabo con el test de Brunet-Lézine que se aplicó a los 3, 6, 8, 12, 18 y 24 meses⁽³⁷⁾.

En la figura 1.1 se puede comprobar el proceso de selección y obtención de la población a estudio.

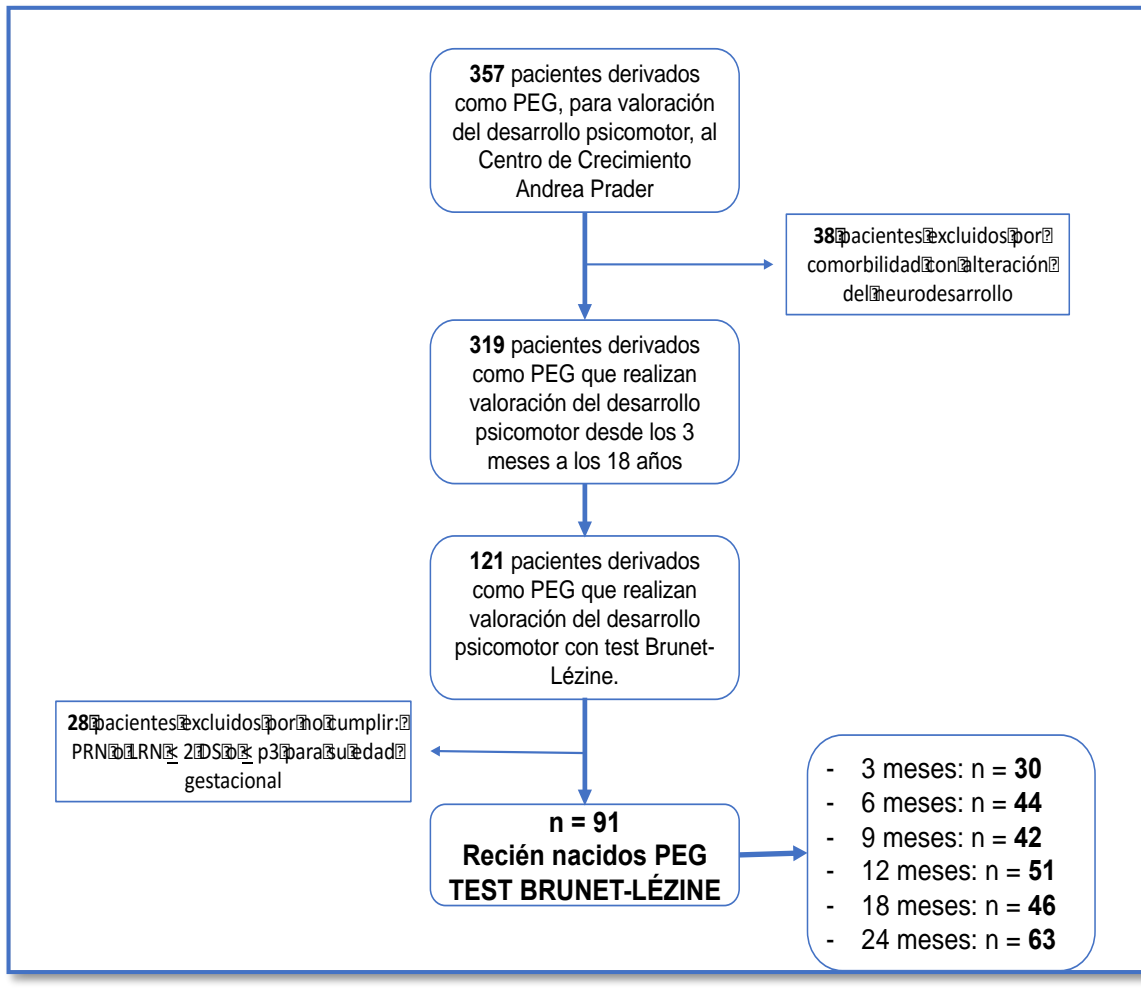


Figura 1.1 Diagrama de selección de los pacientes del estudio. Siglas: PEG (pequeño para la edad gestacional), PRN (peso de recién nacido), LRN (longitud de recién nacido), DS (desviación estándar), n (número de casos). Figura de elaboración propia.

El test evalúa el desarrollo psicomotor durante los dos primeros años de vida. Permite calcular un cociente de desarrollo global (CD), que en la infancia reemplazará al CI (cociente intelectual), a través de los resultados obtenidos en 4 áreas:

- a) Control postural y motricidad (P): control de la posición del cuerpo en el espacio. Se consideran tanto los grandes movimientos corporales como las más finas coordinaciones motrices: reacciones posturales, mantenimiento de la cabeza, sentarse, gateo, marcha, forma de aproximarse a un objeto, de cogerlo y manejarlo.
- b) Coordinación óculo-motriz (C): o conducta adaptativa respecto a los objetos: requiere coordinación de movimientos oculares y manuales para alcanzar y manipular objetos (no se trata sencillamente de que el niño lance o reciba un objeto con una o ambas manos, sino que los lanzamientos y las recepciones deben hacerse desde diferentes situaciones). Habilidad para utilizar adecuadamente la dotación motriz en la solución de problemas prácticos.

c) Lenguaje/comunicación (L): lenguaje en sentido amplio, es decir, toda forma de comunicación, imitación y comprensión. El niño adquiere nuevos mecanismos para comunicar sensaciones y sentimientos (placer, satisfacción y alegría). Emitirá nuevos sonidos (guturales, balbuceo, monosílabos).

d) Sociabilidad/autonomía (S): son las reacciones personales del niño ante la cultura social del medio en el que vive. Está profundamente influida por el temperamento del niño y por las condiciones del hogar en el que vive. Se comenzará a enseñarles a que sean socialmente competentes, dejando que adquieran autonomía haciendo cosas por sí mismos. Esto les dará seguridad y reportará beneficios en su autoestima.

La realización de esta prueba consta de dos partes. Una experimental por medio de la cual se aplican las pruebas al niño y otra resultante de la observación del comportamiento del niño en la vida cotidiana.

La escala tiene 10 ítems para cada nivel de edad (cada mes): 6 “test” que sitúan al niño en condiciones experimentalmente controlables en presencia de determinado material, y 4 “preguntas” a los padres (o persona encargada del niño) que se refieren a comportamientos fácilmente observables en la vida cotidiana del niño, y que a la vez nos informan de sus condiciones sociales y afectivas (influencia del medio).

Con estos datos se obtiene el cociente de desarrollo (CD) que expresa el porcentaje de desarrollo normal en cada edad a través de la fórmula:

$$CD = ED/EC \times 100$$

(ED = Edad de desarrollo obtenido por el nivel conductual en los tests y que traduce un determinado grado de maduración del sistema nervioso. EC = Edad cronológica).

La duración media de un examen es de 20 minutos entre los 3 y los 12 meses, y de 30 minutos de los 12 a los 24 meses. En todos los casos el test fue dirigido por la misma profesional que estandarizó la prueba para los niños normales incluidos en el estudio longitudinal de crecimiento, desarrollo y maduración intelectual del Centro de Crecimiento Andrea Prader⁽³³⁾.

Variables principales del estudio fueron los resultados en las puntuaciones del test de Brunet-Lézine a cada edad y los valores de peso y longitud al nacimiento (utilizando el Z-Score de la desviación estándar con respecto a los datos de los niños normales). Variables secundarias fueron sexo, edad gestacional, gestación única o múltiple, valores del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, perímetro cefálico (cm),

realización de crecimiento recuperador (definido, en este caso, por el ascenso al percentil 3 de longitud antes de los 2 años) y edad en años de consecución de este.

Para la valoración de resultados inicialmente se calculan para las variables cuantitativas las medidas centrales y de dispersión (media aritmética y desviación estándar para las distribuciones que cumplen la distribución normal; mediana y rango intercuartílico para las supuestos que no cumplan dicha distribución). Para comprobar la normalidad de cada variable cuantitativa se aplica el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el caso de variables cualitativas se calcularon los porcentajes de los eventos con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Para análisis inferencial se realiza comparación de medias mediante la prueba t-Student para datos independientes, una vez comprobada la distribución normal de la variable cuantitativa. Para determinar el grado de correlación existente entre dos variables cuantitativas se calcula el coeficiente de correlación de Pearson. Para comprobar la igualdad de varianzas previa a la correlación se aplica el test de Lévene. Cuando no se cumplía el criterio de distribución normal se utiliza el coeficiente de correlación ordinal de Spearman (Rho de Spearman), para la valoración de correlación entre dos variables cuantitativas.

En todos los casos, el umbral de significación estadística se estableció para un valor de $p \leq 0,05$.

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico IBM ® SPSS® Statistics.

Este proyecto de investigación ha sido presentado y está pendiente de aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón y a la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

RESULTADOS:

1. Generales:

En total, 91 niños con criterios de PEG fueron seguidos hasta los dos años de edad. Previamente, se excluyeron del estudio 28 niños, por no cumplir los criterios de PEG antes especificados. El 47% fueron niñas. El 83,5% fueron gestaciones únicas. Los datos relativos a peso, longitud, perímetro cefálico y edad gestacional se muestran en la tabla 1.1.

	n	Media	DS	Min	Max
PESO (gr)	91	2053,25	433,13	620	2890
LONG (cm)	85	43,92	2,61	34,00	48,00
PC (cm)	78	31,71	1,68	27,00	36,00
EG (semanas)	91	37,79	2,05	31,14	41,71

Tabla 1.1 Descripción peso, longitud (long), perímetro cefálico (PC) al nacimiento y edad gestacional (EG). Tabla de elaboración propia.

El 58% (IC 95%: 48 a 68%) de los niños PEG estudiados realizaron crecimiento recuperador o “catch up”, durante los primeros dos años de vida, siendo la edad media a la que este se produjo de 0,26 años (DS 0,42), es decir, aproximadamente 3 meses.

2. Puntuaciones test neurodesarrollo:

En la valoración del neurodesarrollo mediante el test de Brunet-Lézine a los 3 meses la diferencia de medias (DM) en el puntaje total entre los controles y el grupo de PEG fue 15,07 puntos menor en este último grupo (IC 95%: 20,88 a 9,25; $p < 0,000$). El Z-score global del test con respecto a los controles fue -1,29 DS. Para cada área del test (control, coordinación, lenguaje, sociabilidad) a los 3 meses los Z-scores quedan reflejados en la tabla 2.1.

	n	Media	DS	Mínimo	Máximo
BRUNET3 CONTROLPOSTURAL	30	-1,06	1,31	-3,70	1,00
BRUNET3 COORDINACION	30	-,88	1,26	-4,10	1,10
BRUNET3 LENGUAJE	30	-,88	1,74	-4,00	1,80
BRUNET3 SOCIABILIDAD	30	-1,15	0,73	-3,50	,40
BRUNET3 Z-SCORE TOTAL	30	-1,28	1,23	-4,70	,90
BRUNET3 PUNTOS TOTAL	30	99,53	15,14	50,00	125,00

Tabla 2.1 Descripción de los resultados del test de Brunet-Lézine a los 3 meses de edad, expresados en Z-scores salvo la última fila que se refiere a puntuación total del test en valores absolutos. Tabla de elaboración propia.

En el análisis de estos mismos datos a los 6 meses, se obtiene una DM de 5,86 puntos, menor en el grupo PEG (IC 95%: 8,32 a 3,40; $p < 0,000$). El Z-score global con respecto a los controles fue $-0,74$ DS. Para cada área del test a los 6 meses los datos quedan reflejados en la tabla 2.2.

	n	Media	DS	Mínimo	Máximo
BRUNET6 CONTROLPOSTURAL	44	-0,59	1,27	-3,40	2,30
BRUNET6 COORDINACION	44	-0,65	1,04	-3,20	1,10
BRUNET6 LENGUAJE	44	-0,56	1,31	-4,50	2,20
BRUNET6 SOCIABILIDAD	44	-0,23	0,77	-2,80	1,10
BRUNET6 Z-SCORE TOTAL	44	-0,74	1,08	-3,20	1,20
BRUNET6 PUNTOS TOTAL	44	102,84	8,46	83,00	118,00

Tabla 2.2 Descripción de los resultados del test de Brunet-Lézine a los 6 meses de edad, expresados en Z-scores salvo la última fila que se refiere a puntuación total del test en valores absolutos. Tabla de elaboración propia.

A los 9 meses el valor de la DM es de 6,33 puntos, menor en el grupo PEG (IC 95%: 8,27 a 4,39; $p < 0,000$). El Z-score global de este mismo grupo con respecto a los controles fue de $-1,05$ DS. Para cada área del test a los 9 meses los datos quedan reflejados en la tabla 2.3.

	n	Media	DS	Mínimo	Máximo
BRUNET9 CONTROL POSTURAL	42	-0,69	0,84	-1,90	1,40
BRUNET9 COORDINACION	42	-0,42	0,84	-2,20	1,40
BRUNET9 LENGUAJE	42	-1,35	0,93	-3,30	0,10
BRUNET9 SOCIABILIDAD	42	-0,44	0,69	-2,50	0,80
BRUNET9 Z-SCORE TOTAL	42	-1,05	0,97	-3,00	0,90
BRUNET9 PUNTOS TOTAL	42	100,07	5,86	88,00	112,00

Tabla 2.3 Descripción de los resultados del test de Brunet-Lézine a los 9 meses de edad, expresados en Z-scores salvo la última fila que se refiere a puntuación total del test en valores absolutos. Tabla de elaboración propia.

Los resultados del test practicado a los 12 meses dan una DM de 11,03 puntos, también inferior en el grupo PEG (IC 95%: 13,73 a 8,32; $p < 0,000$). El Z-score global con respecto a los controles fue $-1,22$ DS. Para cada área del test a los 12 meses los datos quedan reflejados en la tabla 2.4.

	n	Media	DS	Mínimo	Máximo
BRUNET12 CONTROL POSTURAL	51	-0,84	1,02	-2,50	1,60
BRUNET12 COORDINACION	51	-0,81	1,20	-2,60	1,60
BRUNET12 LENGUAJE	51	-1,02	1,37	-3,20	1,80
BRUNET12 SOCIABILIDAD	51	-0,84	0,87	-2,60	1,30
BRUNET12 Z-SCORE TOTAL	51	-1,22	1,12	-3,00	,90
BRUNET12 PUNTOS TOTAL	51	96,08	10,07	80,00	115,00

Tabla 2.4 Descripción de los resultados del test de Brunet-Lézine a los 12 meses de edad, expresados en Z-scores salvo la última fila que se refiere a puntuación total del test en valores absolutos. Tabla de elaboración propia.

La valoración del neurodesarrollo mediante el mismo test a los 18 meses da un valor de DM de 5,19 puntos, menor en los niños PEG (IC 95%: 7,58 a 2,80; $p < 0,000$). El Z-score global con respecto a los controles fue $-0,63$ DS. Para cada área del test a los 18 meses los datos quedan reflejados en la tabla 2.5.

	n	Media	DS	Mínimo	Máximo
BRUNET18 CONTROL POSTURAL	46	-0,73	1,26	-3,20	1,90
BRUNET18 COORDINACION	46	-0,31	1,14	-2,20	2,00
BRUNET18 LENGUAJE	46	-0,75	1,52	-4,10	2,00
BRUNET18 SOCIABILIDAD	46	-0,15	1,26	-2,70	2,10
BRUNET18 Z-SCORE TOTAL	46	-0,63	1,19	-3,10	2,00
BRUNET18 PUNTOS TOTAL	46	99,61	8,73	82,00	118,00

Tabla 2.5 Descripción de los resultados del test de Brunet-Lézine a los 18 meses de edad, expresados en Z-scores salvo la última fila que se refiere a puntuación total del test en valores absolutos. Tabla de elaboración propia.

En el último control a los 24 meses se demuestra una DM de 5,11 puntos, menor en el grupo PEG (IC 95%: 7,53 a 2,69; $p < 0,000$). El Z-score global con respecto a los controles fue $-0,59$ DS. Para cada área del test a los 24 meses los datos quedan reflejados en la tabla 2.6.

	n	Media	DS	Mínimo	Máximo
BRUNET24 CONTROL POSTURAL	63	-0,94	1,27	-3,80	1,10
BRUNET24 COORDINACION	63	-0,08	0,95	-2,90	1,80
BRUNET24 LENGUAJE	63	-0,58	1,08	-3,70	1,70
BRUNET24 SOCIABILIDAD	63	-0,38	0,80	-2,40	2,10
BRUNET24 Z-SCORE	63	-0,58	1,02	-3,50	1,40
BRUNET24 PUNTOS TOTAL	63	99,89	8,97	74,00	125,00

Tabla 2.6 Descripción de los resultados del test de Brunet-Lézine a los 24 meses de edad, expresados en Z-scores salvo la última fila que se refiere a puntuación total del test en valores absolutos. Tabla de elaboración propia.

3. Evolución del neurodesarrollo:

En la figura 3.1 se puede apreciar la evolución en el tiempo de las medias de los Z-score del resultado global del test de Brunet-Lézine durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, siempre por debajo de $-0,5$ DS.

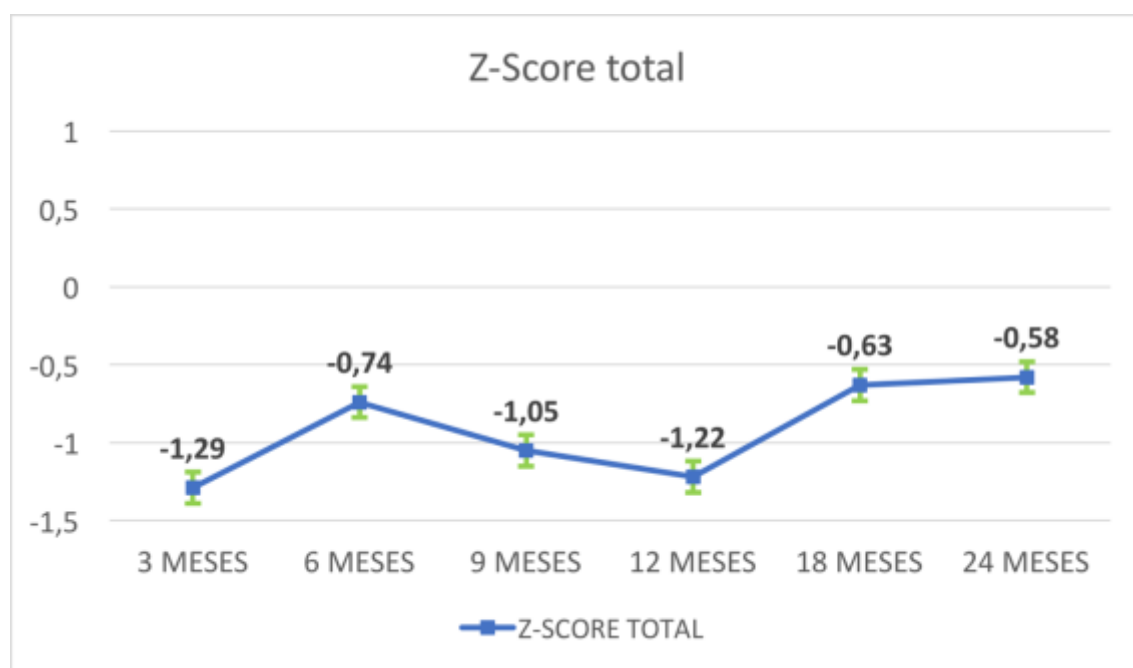


Figura 3.1 Evolución de los Z-Scores medios totales (\pm DS) del test de Brunet-Lézine. Tabla de elaboración propia.

La figura 3.2 recoge la evolución en el tiempo de las medias de los Z-score de los datos relativos al área de control postural del test de Brunet-Lézine durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, siempre por debajo de $-0,5$ DS.

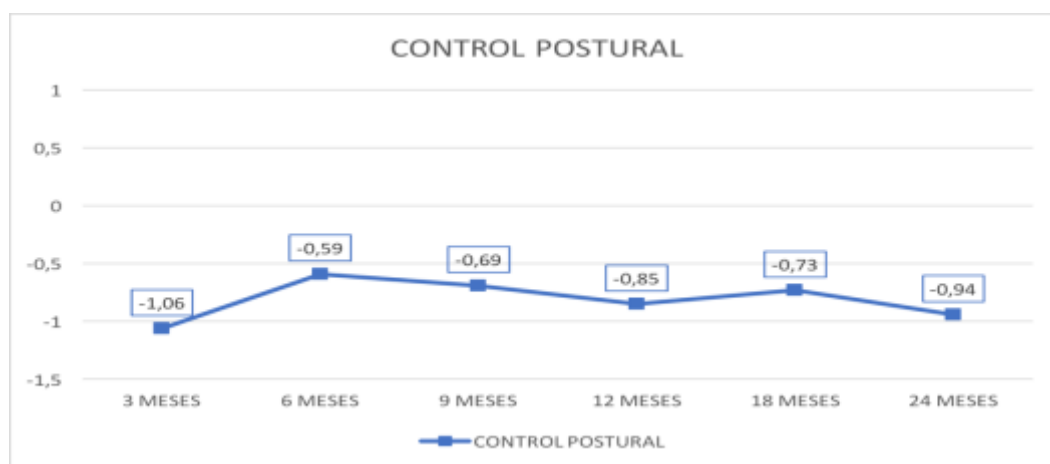


Figura 3.2 Evolución de los Z-Scores medios del área de control postural del test de Brunet-Lézine. Tabla de elaboración propia.

En la figura inferior 3.3 se recogen los datos evolutivos de las medias de los Z-score los datos relativos al área de coordinación del test de Brunet-Lézine durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses.



Figura 3.3 Evolución de los Z-Scores medios del área de coordinación del test de Brunet-Lézine. Tabla de elaboración propia.

La figura 3.4 que se puede ver a continuación detalla la evolución de las medias de los Z-score de los datos relativos al área del lenguaje del test de Brunet-Lézine durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses.

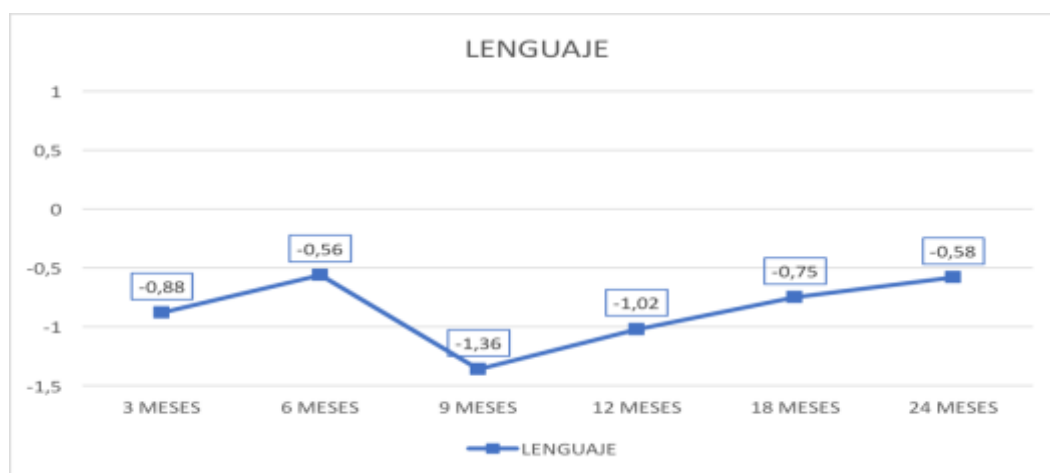


Figura 3.4 Evolución de los Z-Scores medios del área del lenguaje del test de Brunet-Lézine. Tabla de elaboración propia.

En la figura 3.5 se representan las medias de los Z-score de los datos relativos al área de la sociabilidad del test de Brunet-Lézine durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses.



Figura 3.5 Evolución de los Z-Scores medios del área de la sociabilidad del test de Brunet-Lézine. Tabla de elaboración propia.

La tabla 3.1 ofrece en detalle los datos de los Z-scores, obtenidos en el área de control postural del test de desarrollo psicomotor de la primera infancia Brunet-Lézine, comparando las revisiones en el tiempo una a una. La diferencia de medias no resulta estadísticamente significativa en ninguna de las comparaciones.

MESES	T student	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
3m-6m	-1,531	0,130	-0,466	-1,974	0,140
3m-9m	-1,337	0,188	-0,364	-0,913	0,184
3m-12m	-0,763	0,449	-0,212	-0,778	0,347
3m-18m	-1,088	0,280	-0,327	-0,926	0,272
3m-24m	-0,428	0,666	-0,123	-0,690	0,443
6m-9m	0,436	0,661	0,102	-0,363	0,567
6m-12m	1,079	0,283	0,253	-0,213	0,721
6m-18m	0,522	0,603	0,139	-0,391	0,670
6m-24m	1,373	0,173	0,343	-0,152	0,839
9m-12m	0,770	0,443	0,151	-0,239	0,543
9m-18m	0,164	0,870	0,037	-0,415	0,489
9m-24m	1,165	0,247	0,241	-0,169	0,651
12m-18m	0,493	0,623	-0,114	-0,575	0,346
12m-24m	0,416	0,685	0,089	-0,346	0,525
18m-24m	0,828	0,410	0,203	-0,284	0,692

Tabla 3.1 Comparación entre las puntuaciones Z-score una a una de los diferentes controles de seguimiento en el área de control postural. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

La tabla 3.2 recoge los datos de los Z-scores, resultantes del examen del área de coordinación del test de Brunet-Lézine comparando cada una de las revisiones entre sí. En este caso, existe significación estadística en la diferencia de medias al comparar los 3 meses (significativamente peor Z-score) con los 18 y los 24, los 6 meses (Z-score inferior) con los 24, y los 12 meses (también inferiores) con los 18 y 24.

MESES	T student	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
3m-6m	-0,850	0,398	-0,228	-0,765	0,307
3m-9m	-1,761	0,085	-0,464	-0,994	0,066
3m-12m	-0,268	0,789	-0,075	-0,635	0,484
3m-18m	-2,035	0,045	-0,568	-1,124	-0,011
3m-24m	-3,398	0,001	-0,797	-1,263	-0,331
6m-9m	-1,151	0,253	-0,235	-0,642	0,171
6m-12m	0,659	0,512	0,153	-0,308	0,615
6m-18m	-1,469	0,145	-0,339	-0,798	0,119
6m-24m	-2,925	0,004	-0,568	-0,954	0,183
9m-12m	1,835	0,070	0,388	-0,032	0,809
9m-18m	0,489	0,626	- 0,103	-0,525	0,318
9m-24m	-1,895	0,061	-0,333	-0,682	0,015
12m-18m	-2,065	0,042	-0,492	-0,966	-0,019
12m-24m	-3,500	0,001	-0,722	-1,131	-0,312
18m-24m	-1,144	0,255	-0,229	-0,627	0,168

Tabla 3.2 Comparación entre las puntuaciones Z-score una a una de los diferentes controles de seguimiento en el área de coordinación. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

En la tabla 3.3 se encuentran los resultados tras comparar las puntuaciones de los Z-scores obtenidas en el examen del área del lenguaje del test de Brunet-Lézine de cada una de las revisiones. La diferencia de medias es estadísticamente significativa entre los 6 y los 9 meses, con peor puntuación en este último, y también, al comparar los resultados a los 9 meses (inferior puntuación) con los 18 y los 24.

MESES	T student	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
3m-6m	-0,849	0,400	-0,317	-1,068	0,433
3m-9m	1,361	0,181	0,473	-0,229	1,176
3m-12m	0,395	0,694	0,138	-0,557	0,834
3m-18m	-0,343	0,733	-0,133	-0,885	0,619
3m-24m	-0,881	0,384	-0,303	-1,001	0,393
6m-9m	3,221	0,002	0,791	0,302	1,279
6m-12m	1,646	0,103	0,455	-0,094	1,005
6m-18m	0,614	0,540	0,184	-0,411	0,779
6m-24m	0,058	0,954	0,013	-0,445	0,472
9m-12m	-1,399	0,165	-0,335	-0,812	0,141
9m-18m	-2,285	0,025	-0,607	-1,136	-0,077
9m-24m	-3,831	0,000	-0,777	-1,180	-0,375
12m-18m	-0,924	0,358	-0,271	-0,855	0,312
12m-24m	-1,877	0,064	-0,442	-0,910	0,025
18m-24m	-0,652	0,517	-0,170	-0,692	0,350

Tabla 3.3 Comparación entre las puntuaciones Z-score una a una de los diferentes controles de seguimiento en el área del lenguaje. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

En la tabla 3.4 aparecen detallados los Z-scores comparados entre las revisiones a lo largo del tiempo en el área del test de la sociabilidad. Se encuentra significación estadística en la diferencia de medias al comparar los 3 meses (peores puntuaciones) con los 6, 9, 18 y 24 meses, así como los 6 meses con los 12 (menor Z-score medio a esta edad), 9 meses con 12 (peores en este último), y los 12 meses con los 18 y los 24 (mejores puntuaciones en los 2 últimos).

MESES	T student	<i>p</i>	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
3m-6m	-5,146	0,000	-0,921	-1,278	-0,564
3m-9m	-4,170	0,000	-0,708	-1,046	-0,369
3m-12m	-1,634	0,106	-0,310	-0,688	0,067
3m-18m	-4,353	0,000	-0,998	-1,456	-0,541
3m-24m	-4,471	0,000	-0,770	-1,113	-0,428
6m-9m	1,346	0,182	0,213	-0,101	0,528
6m-12m	3,587	0,001	0,611	0,272	0,949
6m-18m	-0,352	0,725	-0,077	-0,515	0,360
6m-24m	0,975	0,329	0,150	-0,155	0,457
9m-12m	2,393	0,019	0,397	0,067	0,728
9m-18m	-1,353	0,180	-0,290	-0,719	0,137
9m-24m	-0,415	0,679	-0,062	-0,362	0,236
12m-18m	-3,088	0,003	-0,688	-1,132	-0,244
12m-24m	-2,938	0,004	-0,460	-0,771	-0,149
18m-24m	1,077	0,285	0,228	-0,194	0,650

Tabla 3.4 Comparación entre las puntuaciones Z-score una a una de los diferentes controles de seguimiento en el área de la sociabilidad. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

Por último, la tabla 3.5 ofrece en detalle los datos de los Z-scores globales obtenidos del test de desarrollo psicomotor de la primera infancia Brunet-Lézine, comparando las revisiones en el tiempo una a una. Se alcanza significación estadística en la diferencia de medias entre los 3 meses y los 6 (mejores en esta edad), 18 (peores con respecto a los 3 meses), y 24 (de nuevo mejores en esta edad), al igual que en la correspondiente a la comparación de los 6 meses (mejores) con los 12, los 9 meses (mejores) con los 24, y los 12 meses con los 18 y 24 (mejores puntuaciones en estos dos últimos).

MESES	T student	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
3m-6m	-2,007	0,049	-0,543	-1,083	-0,003
3m-9m	-0,902	0,370	-0,234	-0,752	0,283
3m-12m	-0,252	0,797	-0,069	-0,601	0,463
3m-18m	-2,308	0,024	0,654	-1,218	-0,089
3m-24m	-2,893	0,005	-0,700	-1,182	-0,219
6m-9m	1,394	0,167	0,309	-0,132	0,750
6m-12m	2,092	0,039	0,474	0,024	0,924
6m-18m	-0,460	0,646	-0,110	-0,587	0,366
6m-24m	-0,766	0,445	-0,157	-0,569	0,249
9m-12m	0,751	0,454	0,165	-0,271	0,602
9m-18m	-1,801	0,075	-0,419	-0,883	0,043
9m-24m	-2,340	0,021	-0,466	-0,862	-0,071
12m-18m	-2,491	0,014	-0,585	-1,051	-0,118
12m-24m	-3,115	0,02	-0,631	-1,029	-0,229
18m-24m	-0,221	0,826	-0,046	-0,468	0,374

Tabla 3.5 Comparación entre las puntuaciones Z-score una a una de los diferentes controles de seguimiento en el área de la sociabilidad. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

4. Análisis por subgrupos:

a) SEXO:

A continuación, se detalla el análisis realizado por subgrupos. En primer lugar, comparando los resultados por sexo. Las tablas 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6 ofrecen los resultados detallados por meses de edad y áreas del test de Brunet-Lézine. Se puede comprobar que solo se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el área de coordinación a los 12 meses de edad a favor de las niñas (DM -0,88 DS; IC 95%: -1,53 a -0,22; $p = 0,009$).

BRUNET 3 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	-1,209	0,237	-0,586	-1,579	0,407
COORDINACIÓN	-1,414	0,168	-0,653	-1,598	0,293
LENGUAJE	1,165	0,254	0,750	-0,569	2,069
SOCIABILIDAD	-0,830	0,414	-0,228	-0,790	0,335
Z-SCORE TOTAL	-0,794	0,434	-0,366	-1,312	0,579
PUNTOS TOTAL	-1,284	0,210	-7,166	-18,599	4,266

Tabla 4.1 Prueba T-Student comparando los resultados entre niños y niñas del test de Brunet-Lézine realizado a los 3 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 6 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	-0,659	0,513	-0,264	-1,073	0,545
COORDINACIÓN	-0,981	0,332	-0,321	-0,982	0,340
LENGUAJE	-0,583	0,563	-0,241	-1,076	0,593
SOCIABILIDAD	-1,661	0,104	-0,394	-0,872	0,085
Z-SCORE TOTAL	-1,102	0,277	-0,372	-1,054	0,309
PUNTOS TOTAL	-1,406	0,167	-3,687	-8,982	1,607

Tabla 4.2 Prueba T-Student comparando los resultados entre niños y niñas del test de Brunet-Lézine realizado a los 6 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 9 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	0,102	0,919	0,292	-0,548	0,607
COORDINACIÓN	-1,606	0,116	-0,440	-0,993	0,114
LENGUAJE	-0,732	0,469	-0,228	-0,856	0,401
SOCIABILIDAD	-0,760	0,452	-0,177	0,647	0,294
Z-SCORE TOTAL	-1,132	0,264	-0,365	-1,018	0,287
PUNTOS TOTAL	-1,030	0,309	-2,013	-5,965	1,939

Tabla 4.3 Prueba T-Student comparando los resultados entre niños y niñas del test de Brunet-Lézine realizado a los 9 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 12 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	1,377	0,175	0,340	-0,184	0,983
COORDINACIÓN	-2,702	0,009	-0,877	-1,529	-0,224
LENGUAJE	0,930	0,357	0,367	-0,426	1,162
SOCIABILIDAD	0,574	0,568	-0,145	-0,652	0,362
Z-SCORE TOTAL	-0,908	0,368	-0,292	-0,939	0,355
PUNTOS TOTAL	-1,0,38	0,304	-2,997	-8,797	2,803

Tabla 4.4 Tabla 1.15 Prueba T-Student comparando los resultados entre niños y niñas del test de Brunet-Lézine realizado a los 12 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 18 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	0,212	0,833	0,080	-0,681	0,842
COORDINACIÓN	-0,623	0,537	-0,212	-0,898	0,474
LENGUAJE	0,125	0,901	0,057	-0,859	0,973
SOCIABILIDAD	-1,458	0,152	-0,520	-1,241	0,200
Z-SCORE TOTAL	-0,267	0,791	-0,095	-0,814	0,624
PUNTOS TOTAL	-0,444	0,659	-1,158	-6,416	4,099

Tabla 4.5 Tabla 1.15 Prueba T-Student comparando los resultados entre niños y niñas del test de Brunet-Lézine realizado a los 18 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 24 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	-0,613	0,542	-0,200	-0,853	0,453
COORDINACIÓN	1,711	0,092	0,407	-0,069	0,883
LENGUAJE	1,031	0,307	0,282	-0,265	0,830
SOCIABILIDAD	0,058	0,954	0,011	-0,372	0,395
Z-SCORE TOTAL	1,172	0,246	0,304	-0,214	0,822
PUNTOS TOTAL	0,113	0,911	0,259	-4,346	4,865

Tabla 4.6 Tabla 1.17 Tabla 1.15 Prueba T-Student comparando los resultados entre niños y niñas del test de Brunet-Lézine realizado a los 24 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

b) GESTACIÓN ÚNICA O MÚLTIPLE:

En segundo lugar, se comparan los resultados obtenidos en niños nacidos tras gestación única (n=76) o múltiple (n=15). Las tablas 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 y 4.12 ofrecen los resultados detallados por meses de edad y áreas del test de Brunet-Lézine. Se encuentra significación estadística de las diferencias a los 3 meses en las áreas de coordinación, lenguaje y en el Z-score total y a los 12 meses en Z-score y puntuación totales siendo mejores los resultados en las gestaciones únicas. Sin embargo, las puntuaciones son mejores en los PEG nacidos de gestaciones múltiples en la coordinación y la puntuación total a los 24 meses, siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa.

BRUNET 3 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	0,485	0,632	0,471	-1,521	2,464
COORDINACIÓN	2,255	0,032	1,946	0,178	3,714
LENGUAJE	2,159	0,040	2,589	0,133	5,045
SOCIABILIDAD	0,859	0,546	1,121	-14,874	17,117
Z-SCORE TOTAL	2,089	0,046	1,782	0,034	3,529
PUNTOS TOTAL	1,047	0,483	26,285	-280,091	332,662

Tabla 4.7 Prueba T-Student comparando los resultados entre PEG nacidos tras gestación única o múltiple del test de Brunet-Lézine realizado a los 3 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 6 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	1,727	0,091	0,772	-0,129	1,674
COORDINACIÓN	3,024	0,004	1,042	0,346	1,737
LENGUAJE	1,439	0,178	0,859	-0,455	2,173
SOCIABILIDAD	0,827	0,413	0,230	-0,331	0,792
Z-SCORE TOTAL	2,953	0,005	1,057	0,334	1,779
PUNTOS TOTAL	2,977	0,005	8,335	2,684	13,986

Tabla 4.8 Prueba T-Student comparando los resultados entre PEG nacidos tras gestación única o múltiple del test de Brunet-Lézine realizado a los 6 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 9 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	-0,025	0,980	-0,008	-0,658	0,642
COORDINACIÓN	0,369	0,714	0,117	-0,525	0,759
LENGUAJE	0,356	0,724	0,125	-0,586	0,836
SOCIABILIDAD	0,050	0,961	0,013	-0,520	0,547
Z-SCORE TOTAL	0,356	0,724	0,131	-0,614	0,876
PUNTOS TOTAL	0,295	0,770	0,656	-3,849	5,162

Tabla 4.9 Prueba T-Student comparando los resultados entre PEG nacidos tras gestación única o múltiple del test de Brunet-Lézine realizado a los 9 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 12 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	0,590	0,558	0,206	-0,496	0,909
COORDINACIÓN	1,230	0,225	0,500	-0,317	1,317
LENGUAJE	1,389	0,171	0,644	-0,288	1,577
SOCIABILIDAD	0,944	0,350	0,281	-0,317	0,879
Z-SCORE TOTAL	2,106	0,040	0,777	0,035	1,518
PUNTOS TOTAL	2,053	0,045	6,822	0,143	13,501

Tabla 4.10 Prueba T-Student comparando los resultados entre PEG nacidos tras gestación única o múltiple del test de Brunet-Lézine realizado a los 12 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 18 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	-0,683	0,498	-0,310	-1,225	0,605
COORDINACIÓN	-0,326	0,746	-0,134	-0,965	0,696
LENGUAJE	1,157	0,253	0,626	-0,464	1,716
SOCIABILIDAD	1,357	0,202	0,773	-0,480	2,028
Z-SCORE TOTAL	0,319	0,751	0,137	-0,730	1,004
PUNTOS TOTAL	0,328	0,745	1,033	-5,322	7,388

Tabla 4.11 Prueba T-Student comparando los resultados entre PEG nacidos tras gestación única o múltiple del test de Brunet-Lézine realizado a los 18 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 24 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	-1,239	0,220	-0,542	-1,418	0,333
COORDINACIÓN	-2,151	0,035	-0,684	-1,320	-0,048
LENGUAJE	-0,829	0,410	-0,308	-1,052	0,435
SOCIABILIDAD	0,750	0,458	0,115	-0,196	0,428
Z-SCORE TOTAL	-1,736	0,088	-0,601	-1,293	0,091
PUNTOS TOTAL	-2,753	0,009	-4,767	-8,276	-1,258

Tabla 4.12 Prueba T-Student comparando los resultados entre PEG nacidos tras gestación única o múltiple del test de Brunet-Lézine realizado a los 24 meses de edad. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

En la figura 4.1 se representa la evolución en el tiempo de los Z-score medios del resultado global del test de Brunet-Lézine, durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, en niños nacidos PEG tras gestación única frente a aquellos nacidos tras gestación múltiple.

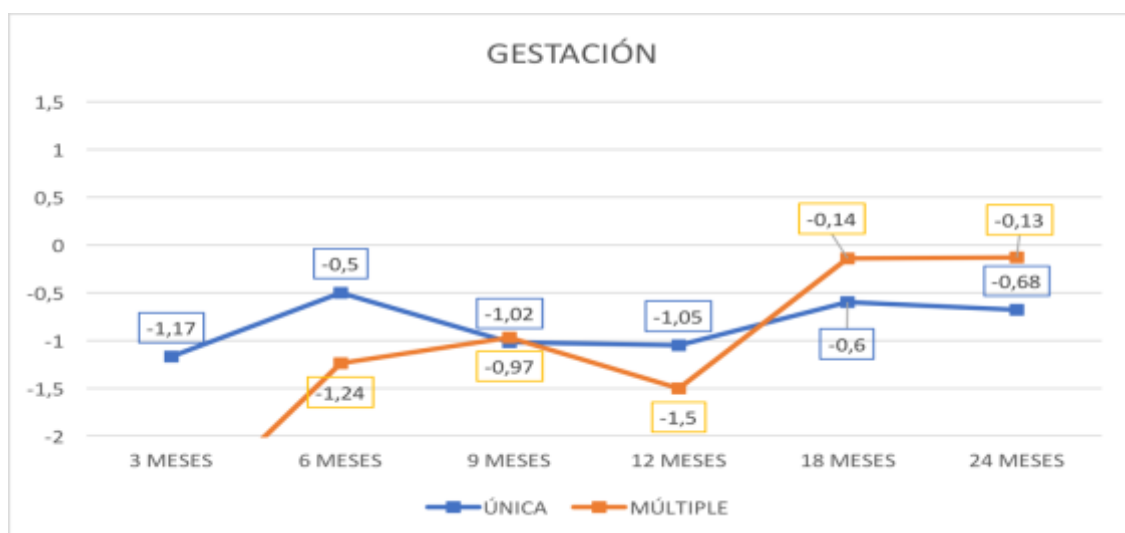


Figura 4.1 Evolución de los Z-Scores medios totales del test de Brunet-Lézine comparando los niños nacidos tras embarazo único frente a gestación múltiple. Tabla de elaboración propia.

c) REALIZACIÓN DE “CATCH UP”:

En tercer lugar, se comparan los resultados obtenidos del test de desarrollo psicomotor entre niños PEG que realizan “catch up” antes de los 2 años de vida ($n = 52$) y los que no lo han realizado con dicha edad ($n = 38$). Las tablas 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.17 y 4.18 ofrecen los resultados detallados por meses de edad y áreas del test de Brunet-Lézine. En este análisis por subgrupos la significación estadística se obtiene únicamente, en la diferencia de medias del área de la sociabilidad a los 18 meses, siendo mejor el resultado en los que no realizan “catch up”.

BRUNET 3 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	-0,118	0,907	-0,064	-1,193	1,063
COORDINACIÓN	0,893	0,380	0,465	-0,603	1,535
LENGUAJE	0,524	0,605	0,380	-1,108	1,869
SOCIABILIDAD	0,262	0,795	0,080	-0,549	0,710
Z-SCORE TOTAL	0,465	0,645	0,239	-0,815	1,295
PUNTOS TOTAL	0,437	0,665	2,772	-10,215	15,761

Tabla 4.13 Prueba T-Student comparando los resultados de los PEG del test de Brunet-Lézine realizado a los 3 meses de edad en función de si realizan o no “catch up”. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 6 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	0,523	0,604	0,227	-0,648	1,102
COORDINACIÓN	0,920	0,363	0,326	-0,389	1,041
LENGUAJE	0,438	0,664	0,195	-0,707	1,098
SOCIABILIDAD	1,572	0,139	0,517	-0,191	1,227
Z-SCORE TOTAL	1,125	0,267	0,410	-0,325	1,146
PUNTOS TOTAL	1,251	0,218	3,562	-2,183	9,308

Tabla 4.14 Prueba T-Student comparando los resultados de los PEG del test de Brunet-Lézine realizado a los 6 meses de edad en función de si realizan o no “catch up”. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 9 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	1,456	0,153	0,415	-0,161	0,991
COORDINACIÓN	0,802	0,427	0,230	-0,349	0,809
LENGUAJE	1,503	0,141	0,468	-0,161	1,098
SOCIABILIDAD	0,625	0,542	0,181	-0,439	0,802
Z-SCORE TOTAL	1,642	0,109	0,533	-0,123	1,189
PUNTOS TOTAL	1,594	0,119	3,133	-0,839	7,105

Tabla 4.15 Prueba T-Student comparando los resultados de los PEG del test de Brunet-Lézine realizado a los 9 meses de edad en función de si realizan o no “catch up”. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 12 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	1,650	0,105	0,485	-0,105	1,076
COORDINACIÓN	0,256	0,799	0,090	-0,622	0,804
LENGUAJE	-0,040	0,969	-0,016	-0,834	0,802
SOCIABILIDAD	0,174	0,863	0,044	-0,474	0,564
Z-SCORE TOTAL	1,231	0,224	0,402	-0,254	1,058
PUNTOS TOTAL	1,180	0,244	3,469	-2,437	9,376

Tabla 4.16 Prueba T-Student comparando los resultados de los PEG del test de Brunet-Lézine realizado a los 12 meses de edad en función de si realizan o no “catch up”. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 18 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	0,919	0,363	0,347	-0,415	1,111
COORDINACIÓN	0,340	0,735	0,117	-0,578	0,813
LENGUAJE	-1,446	0,155	-0,650	-1,556	0,255
SOCIABILIDAD	-2,095	0,042	-0,765	-1,501	-0,029
Z-SCORE TOTAL	-0,378	0,707	-0,136	-0,862	0,590
PUNTOS TOTAL	-0,422	0,675	-1,115	-6,434	4,204

Tabla 4.17 Prueba T-Student comparando los resultados de los PEG del test de Brunet-Lézine realizado a los 18 meses de edad en función de si realizan o no “catch up”. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 24 MESES	t	p	Diferencia de medias	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo
CONTROL POSTURAL	0,582	0,563	0,191	-0,466	0,848
COORDINACIÓN	0,107	0,915	0,026	-0,463	0,515
LENGUAJE	0,681	0,499	0,187	-0,364	0,740
SOCIABILIDAD	1,165	0,249	0,237	-0,169	0,644
Z-SCORE TOTAL	0,481	0,632	0,126	-0,398	0,651
PUNTOS TOTAL	0,484	0,630	1,118	-3,502	5,739

Tabla 4.18 Prueba T-Student comparando los resultados de los PEG del test de Brunet-Lézine realizado a los 24 meses de edad en función de si realizan o no “catch up”. Resultados expresados en Z-score, a excepción de la última fila en la que se expresa como puntuación absoluta. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

En la figura 4.2 se representa la evolución en el tiempo de los Z-score medios del resultado global del test de Brunet-Lézine, durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, en niños nacidos PEG que realizan crecimiento recuperador o “catch up” en los primeros dos años de vida frente a los que no lo realizan.

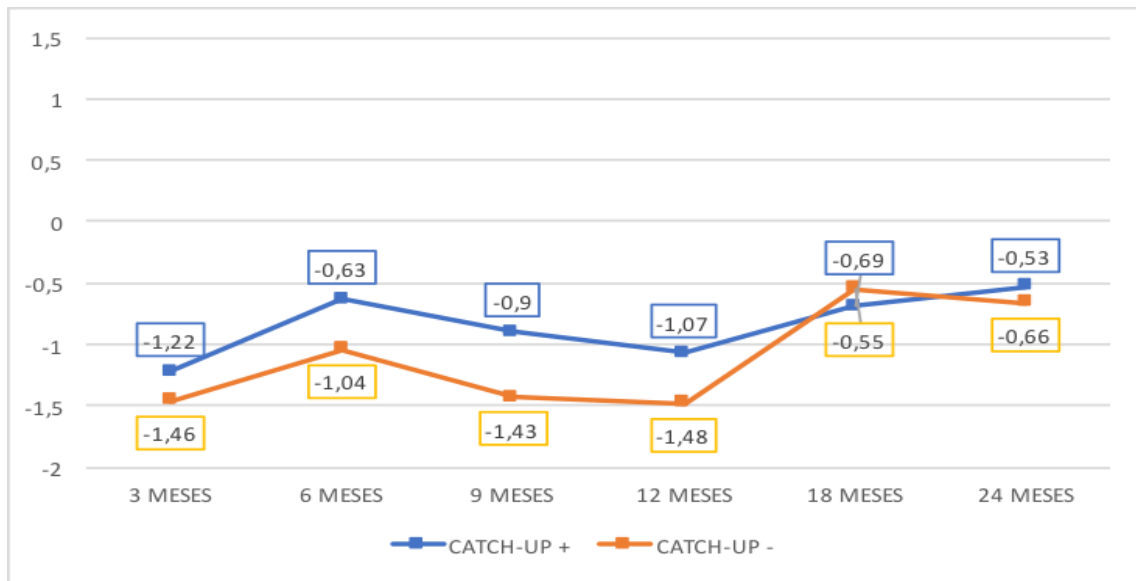


Figura 4.2 Evolución de los Z-Scores medios totales del test de Brunet-Lézine comparando los niños PEG que realizaron catch-up en los primeros dos años de vida con los que no. Tabla de elaboración propia.

Correlaciones:

Se investiga si existe significación estadística al correlacionar entre las variables principales y variables secundarias: peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento, así como semanas de edad gestacional, edad a la que realizan catch up y Apgar al minuto y a los cinco minutos.

Las tablas siguientes (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11 y 5.12) detallan los resultados obtenidos en cuanto al Z-score del peso, longitud y perímetro cefálico (PC) al nacimiento. Los resultados son estadísticamente significativos, en la correlación entre el Z-score del peso y tanto el lenguaje a los 6 meses como el control postural a los 9 meses; entre el Z-score de la longitud y la sociabilidad a los 9 meses y el lenguaje a los 12 meses; y entre el Z-score del PC, y el lenguaje, Z-score total y puntuación total en el test a los 6 meses, y en coordinación, Z-score total y puntos totales a los 18 meses.

BRUNET 3 MESES	Z-SCORE PESO			Z-SCORE LONGITUD		
	Correlación Pearson	<i>p</i>	n	Correlación Pearson	<i>p</i>	n
CONTROL POSTURAL	-0,09	0,32	30	0,18	0,17	30
COORDINACIÓN	0,08	0,49	30	-0,01	0,48	30
LENGUAJE	0,18	0,17	30	-0,10	0,30	30
SOCIABILIDAD	0,20	0,15	30	0,09	0,31	30
Z-SCORE TOTAL	0,09	0,32	30	0,08	0,34	30
PUNTOS TOTAL	0,11	0,28	30	0,04	0,41	30

Tabla 5.1 Correlación de Pearson del Z-score de peso y longitud al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 3 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 3 MESES	Z-SCORE PC		
	Correlación Pearson	<i>p</i>	n
CONTROL POSTURAL	-0,08	0,33	30
COORDINACIÓN	-0,07	0,36	30
LENGUAJE	-0,10	0,30	30
SOCIABILIDAD	-0,09	0,31	30
Z-SCORE TOTAL	-0,06	0,38	30
PUNTOS TOTAL	-0,13	0,24	30

Tabla 5.2 Correlación de Pearson del Z-score del perímetro cefálico (PC) al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 3 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 6 MESES	Z-SCORE PESO			Z-SCORE LONGITUD		
	Correlación Pearson	p	n	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	0,03	0,43	44	0,21	0,09	43
COORDINACIÓN	0,14	0,18	44	-0,09	0,28	43
LENGUAJE	0,33	0,01	44	-0,01	0,47	43
SOCIABILIDAD	0,03	0,43	44	0,08	0,31	43
Z-SCORE TOTAL	0,15	0,17	44	0,06	0,36	43
PUNTOS TOTAL	0,15	0,17	44	0,07	0,32	43

Tabla 5.3 Correlación de Pearson del Z-score de peso y longitud al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 6 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 6 MESES	Z-SCORE PC		
	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,06	0,35	42
COORDINACIÓN	-0,10	0,26	42
LENGUAJE	-0,49	0,00	42
SOCIABILIDAD	-0,22	0,08	42
Z-SCORE TOTAL	-0,251	0,05	42
PUNTOS TOTAL	-0,256	0,05	42

Tabla 5.4 Correlación de Pearson del Z-score del perímetro cefálico (PC) al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 6 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

En la tabla 5.4 se observa que a los 6 meses existe correlación significativa entre el Z-score del perímetro cefálico y el lenguaje, el Z-score total y la puntuación total. De forma que encontramos que a menor perímetro cefálico se dan mayores puntuaciones totales y mejores Z-score total y del lenguaje.

A los 9 meses en las tablas 5.5 y 5.6 se evidencia correlación entre el Z-score del peso y la longitud al nacimiento con el control postural y la sociabilidad, observándose que a mayor peso mejor control postural y a mayor longitud mejor sociabilidad.

BRUNET 9 MESES	Z-SCORE PESO			Z-SCORE LONGITUD		
	Correlación Pearson	p	n	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	0,31	0,02	42	0,11	0,25	41
COORDINACIÓN	0,04	0,41	42	-0,07	0,33	41
LENGUAJE	0,05	0,37	42	0,21	0,09	41
SOCIABILIDAD	0,22	0,08	42	0,27	0,04	41
Z-SCORE TOTAL	0,23	0,07	42	0,13	0,21	41
PUNTOS TOTAL	0,24	0,07	42	0,12	0,23	41

Tabla 5.5 Correlación de Pearson del Z-score de peso y longitud al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 9 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 9 MESES	Z-SCORE PC		
	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,06	0,36	39
COORDINACIÓN	0,00	0,49	39
LENGUAJE	-0,12	0,23	39
SOCIABILIDAD	0,01	0,47	39
Z-SCORE TOTAL	-0,06	0,36	39
PUNTOS TOTAL	-0,06	0,35	39

Tabla 5.6 Correlación de Pearson del Z-score del perímetro cefálico (PC) al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 9 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

En la tabla 5.7, sólo se comprueba significación a la hora de correlacionar el Z-score de la longitud al nacimiento con el lenguaje, deduciéndose que a mayor longitud se obtienen mejores resultados en el área del lenguaje del test de Brunet-Lézine.

BRUNET 12 MESES	Z-SCORE PESO			Z-SCORE LONGITUD		
	Correlación Pearson	p	n	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	0,19	0,09	51	0,05	0,36	48
COORDINACIÓN	-0,03	0,42	51	0,05	0,35	48
LENGUAJE	0,16	0,13	51	0,24	0,05	48
SOCIABILIDAD	0,02	0,45	51	0,05	0,37	48
Z-SCORE TOTAL	0,05	0,37	51	0,13	0,19	48
PUNTOS TOTAL	0,04	0,39	51	0,13	0,18	48

Tabla 5.7 Correlación de Pearson del Z-score de peso y longitud al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 12 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 12 MESES	Z-SCORE PC		
	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,11	0,23	45
COORDINACIÓN	-0,03	0,42	45
LENGUAJE	0,23	0,06	45
SOCIABILIDAD	0,17	0,13	45
Z-SCORE TOTAL	0,07	0,32	45
PUNTOS TOTAL	0,07	0,31	45

Tabla 5.8 Correlación de Pearson del Z-score del perímetro cefálico (PC) al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 12 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

A los 18 meses, tabla 5.10, la significación estadística se encuentra al analizar la correlación entre Z-score del perímetro cefálico y coordinación, Z-score total y puntuación total. Estableciéndose que, a más centímetros de PC, mejores resultados en el área de coordinación, así como en el Z-score total y los puntos totales.

BRUNET 18 MESES	Z-SCORE PESO			Z-SCORE LONGITUD		
	Correlación Pearson	<i>p</i>	n	Correlación Pearson	<i>p</i>	n
CONTROL POSTURAL	0,14	0,18	46	-0,01	0,47	42
COORDINACIÓN	0,21	0,08	46	0,13	0,20	42
LENGUAJE	0,09	0,28	46	0,12	0,23	42
SOCIABILIDAD	0,11	0,24	46	-0,15	0,17	42
Z-SCORE TOTAL	0,17	0,13	46	0,11	0,24	42
PUNTOS TOTAL	0,17	0,12	46	0,12	0,23	42

Tabla 5.9 Correlación de Pearson del Z-score de peso y longitud al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 18 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 18 MESES	Z-SCORE PC		
	Correlación Pearson	<i>p</i>	n
CONTROL POSTURAL	0,22	0,09	38
COORDINACIÓN	0,32	0,02	38
LENGUAJE	0,25	0,06	38
SOCIABILIDAD	-0,08	0,32	38
Z-SCORE TOTAL	0,36	0,01	38
PUNTOS TOTAL	0,36	0,01	38

Tabla 5.10 Correlación de Pearson del Z-score del perímetro cefálico (PC) al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 18 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 24 MESES	Z-SCORE PESO			Z-SCORE LONGITUD		
	Correlación Pearson	p	n	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,07	0,29	63	0,12	0,18	57
COORDINACIÓN	-0,02	0,45	63	-0,04	0,40	57
LENGUAJE	0,00	0,49	63	-0,02	0,44	57
SOCIABILIDAD	0,09	0,25	63	0,15	0,13	57
Z-SCORE TOTAL	-0,03	0,41	63	0,03	0,40	57
PUNTOS TOTAL	-0,01	0,47	63	0,06	0,34	57

Tabla 5.11 Correlación de Pearson del Z-score de peso y longitud al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 24 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 24 MESES	Z-SCORE PC		
	Correlación Pearson	p	n
CONTROL POSTURAL	0,14	0,17	50
COORDINACIÓN	0,15	0,14	50
LENGUAJE	0,07	0,30	50
SOCIABILIDAD	-0,12	0,20	50
Z-SCORE TOTAL	0,16	0,13	50
PUNTOS TOTAL	0,13	0,18	50

Tabla 5.12 Correlación de Pearson del Z-score del perímetro cefálico (PC) al nacimiento con respecto al test de Brunet-Lézine a los 18 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

Finalmente, las tablas 5.11 y 5.12 muestran como a los 24 meses no se encuentra ninguna correlación entre los parámetros antropométricos y los resultados del test de valoración del neurodesarrollo.

Las tablas siguientes (5.13, 5.14, 5.15, 5.16, 5.17 y 5.18) detallan los resultados de la edad gestacional y la edad a la que se consigue el “catch up” comparando con el

test de Brunet-Lézine en todas sus áreas y de manera global en los controles a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. Al correlacionar la edad gestacional hay significación estadística a los 3 meses en coordinación, Z-score total y puntuación total, y, a los 6 meses en control postural, coordinación, Z-score total y puntuación total. Se comprueba que una mayor edad gestacional supone mejores resultados en las áreas previamente descritas. De igual forma, en el caso de la edad en años a la que se realiza “catch up”, se correlaciona de forma significativamente a los 6 meses con el control postural, el Z-score total y la puntuación total. En este último caso, la relación es negativa, es decir, a menor edad a la que tiene lugar el crecimiento recuperador se obtienen mejores resultados en el control postural y la puntuación y Z-score totales. No se constata ningún tipo de correlación en edades mayores (ni a los 9, 12, 18, ni 24 meses)

BRUNET 3 MESES	SEG			EDAD CATCH UP		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	0,16	0,40	30	-0,21	0,36	22
COORDINACIÓN	0,49	0,01	30	-0,15	0,49	22
LENGUAJE	0,25	0,18	30	-0,01	0,97	22
SOCIABILIDAD	0,09	0,62	30	0,19	0,39	22
Z-SCORE TOTAL	0,43	0,02	30	-0,23	0,30	22
PUNTOS TOTAL	0,42	0,02	30	-0,25	0,26	22

Tabla 5.13 Rho de Spearman de las semanas de edad gestacional (SEG) y la edad en años a la que se realiza “catch up”, en relación al test de Brunet-Lézine a los 3 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 6 MESES	SEG			EDAD CATCH UP		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	0,41	0,01	44	-0,41	0,02	32
COORDINACIÓN	0,35	0,02	44	-0,17	0,35	32
LENGUAJE	0,29	0,06	44	-0,34	0,06	32
SOCIABILIDAD	0,09	0,55	44	0,06	0,73	32
Z-SCORE TOTAL	0,44	0,01	44	-0,38	0,03	32
PUNTOS TOTAL	0,44	0,01	44	-0,40	0,02	32

Tabla 5.14 Rho de Spearman de las semanas de edad gestacional (SEG) y la edad en años a la que se realiza "catch up", en relación al test de Brunet-Lézine a los 6 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 9 MESES	SEG			EDAD CATCH UP		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,01	0,94	42	-0,20	0,30	29
COORDINACIÓN	0,01	0,96	42	-0,25	0,19	29
LENGUAJE	0,06	0,69	42	-0,14	0,45	29
SOCIABILIDAD	-0,09	0,59	42	0,01	0,97	29
Z-SCORE TOTAL	0,03	0,84	42	-0,28	0,14	29
PUNTOS TOTAL	0,03	0,84	42	-0,28	0,13	29

Tabla 5.15 Rho de Spearman de las semanas de edad gestacional (SEG) y la edad en años a la que se realiza "catch up", en relación al test de Brunet-Lézine a los 9 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 12 MESES	SEG			EDAD CATCH UP		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,05	0,73	51	-0,18	0,34	31
COORDINACIÓN	0,22	0,12	51	-0,17	0,35	31
LENGUAJE	0,09	0,52	51	-0,27	0,14	31
SOCIABILIDAD	0,19	0,19	51	-0,31	0,09	31
Z-SCORE TOTAL	0,24	0,09	51	-0,32	0,08	31
PUNTOS TOTAL	0,25	0,08	51	-0,33	0,07	31

Tabla 5.16 Rho de Spearman de las semanas de edad gestacional (SEG) y la edad en años a la que se realiza "catch up", en relación al test de Brunet-Lézine a los 12 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 18 MESES	SEG			EDAD CATCH UP		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	0,03	0,84	46	0,00	0,98	23
COORDINACIÓN	0,20	0,18	46	-0,27	0,22	23
LENGUAJE	0,17	0,26	46	-0,13	0,55	23
SOCIABILIDAD	0,19	0,21	46	-0,04	0,84	23
Z-SCORE TOTAL	0,23	0,13	46	-0,14	0,53	23
PUNTOS TOTAL	0,23	0,12	46	-0,14	0,53	23

Tabla 5.17 Rho de Spearman de las semanas de edad gestacional (SEG) y la edad en años a la que se realiza "catch up", en relación al test de Brunet-Lézine a los 18 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 24 MESES	SEG			EDAD CATCH UP		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	0,04	0,76	63	-0,18	0,38	26
COORDINACIÓN	-0,00	0,98	63	-0,12	0,55	26
LENGUAJE	-0,04	0,75	63	0,05	0,80	26
SOCIABILIDAD	0,01	0,94	63	0,03	0,89	26
Z-SCORE TOTAL	-0,00	0,97	63	-0,07	0,74	26
PUNTOS TOTAL	0,03	0,79	63	-0,05	0,82	26

Tabla 5.18 Rho de Spearman de las semanas de edad gestacional (SEG) y la edad en años a la que se realiza "catch up", en relación al test de Brunet-Lézine a los 24 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

Las tablas siguientes (5.19, 5.20, 5.21, 5.22, 5.23 y 5.24) detallan los resultados de la correlación del valor del test de Apgar, tanto al minuto como a los cinco minutos comparando con el test de Brunet-Lézine en todas sus áreas y de manera global en los controles sucesivos. En este caso, sólo se encuentra significación estadística en el caso del test de Apgar al minuto y a los cinco minutos en el área de coordinación a los 24 meses, en el sentido de que a menor puntuación en el test de Apgar mejor Z-score en el área de la coordinación.

BRUNET 3 MESES	APGAR 1			APGAR 5		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,02	0,90	30	-0,12	0,51	30
COORDINACIÓN	-0,12	0,52	30	-0,03	0,88	30
LENGUAJE	0,17	0,37	30	0,31	0,10	30
SOCIABILIDAD	-0,19	0,32	30	-0,08	0,68	30
Z-SCORE TOTAL	-0,08	0,69	30	-0,06	0,77	30
PUNTOS TOTAL	-0,13	0,49	30	-0,07	0,71	30

Tabla 5.19 Rho de Spearman del Apgar al minuto y a los 5 minutos, en relación al test de Brunet-Lézine a los 3 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 6 MESES	APGAR 1			APGAR 5		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	0,14	0,36	44	0,16	0,92	44
COORDINACIÓN	0,12	0,45	44	0,28	0,06	44
LENGUAJE	0,09	0,57	44	0,13	0,41	44
SOCIABILIDAD	0,02	0,90	44	0,16	0,29	44
Z-SCORE TOTAL	0,19	0,21	44	0,23	0,12	44
PUNTOS TOTAL	0,17	0,26	44	0,23	0,13	44

Tabla 5.20 Rho de Spearman del Apgar al minuto y a los 5 minutos, en relación al test de Brunet-Lézine a los 6 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 9 MESES	APGAR 1			APGAR 5		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	0,23	0,15	41	0,15	0,34	41
COORDINACIÓN	-0,01	0,93	41	0,01	0,94	41
LENGUAJE	0,05	0,73	41	-0,01	0,95	41
SOCIABILIDAD	0,06	0,68	41	0,12	0,45	41
Z-SCORE TOTAL	0,14	0,40	41	0,14	0,39	41
PUNTOS TOTAL	0,13	0,41	41	0,13	0,40	41

Tabla 5.21 Rho de Spearman del Apgar al minuto y a los 5 minutos, en relación al test de Brunet-Lézine a los 9 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 12 MESES	APGAR 1			APGAR 5		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	0,12	0,42	49	0,17	0,23	49
COORDINACIÓN	-0,10	0,49	49	0,06	0,66	49
LENGUAJE	0,15	0,30	49	0,11	0,44	49
SOCIABILIDAD	-0,09	0,53	49	0,01	0,94	49
Z-SCORE TOTAL	-0,05	0,71	49	0,08	0,57	49
PUNTOS TOTAL	-0,05	0,71	49	0,08	0,58	49

Tabla 5.22 Rho de Spearman del Apgar al minuto y a los 5 minutos, en relación al test de Brunet-Lézine a los 12 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 18 MESES	APGAR 1			APGAR 5		
	Rho de Spearman	p	n	Rho de Spearman	p	n
CONTROL POSTURAL	-0,14	0,36	43	-0,01	0,95	43
COORDINACIÓN	-0,03	0,85	43	-0,13	0,39	43
LENGUAJE	-0,02	0,92	43	0,02	0,90	43
SOCIABILIDAD	0,07	0,63	43	0,20	0,19	43
Z-SCORE TOTAL	-0,09	0,58	43	-0,08	0,61	43
PUNTOS TOTAL	-0,09	0,57	43	-0,08	0,61	43

Tabla 5.23 Rho de Spearman del Apgar al minuto y a los 5 minutos, en relación al test de Brunet-Lézine a los 18 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

BRUNET 24 MESES	APGAR 1			APGAR 5		
	Rho de Spearman	<i>p</i>	n	Rho de Spearman	<i>p</i>	n
CONTROL POSTURAL	-0,03	0,82	60	0,03	0,80	60
COORDINACIÓN	-0,27	0,04	60	-0,26	0,05	60
LENGUAJE	-0,08	0,55	60	-0,04	0,75	60
SOCIABILIDAD	0,19	0,15	60	0,21	0,11	60
Z-SCORE TOTAL	-0,16	0,23	60	-0,12	0,35	60
PUNTOS TOTAL	-0,13	0,31	60	-0,10	0,46	60

Tabla 1.24 Rho de Spearman del Apgar al minuto y a los 5 minutos, en relación al test de Brunet-Lézine a los 24 meses. En negrita, aquellos resultados en los que se ha obtenido significación estadística. Tabla de elaboración propia.

DISCUSIÓN

El tamaño al nacimiento ha sido asociado, en los últimos años, con un amplio abanico de consecuencias en la salud física y en el ámbito cognitivo de los niños. Si bien el tamaño, entendido como la longitud o peso al nacer, no es, por sí mismo, un predictor real de una futura función cognitiva disminuida, los niños nacidos PEG, como grupo, han demostrado obtener peores resultados en tests cognitivos durante la infancia⁽³⁸⁻⁴²⁾. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se centran en el neurodesarrollo de niños mayores o adultos, siendo escasa la evidencia al respecto en lactantes, como es el caso de esta investigación. La etiología y significado clínico de las diferencias en la función cognitiva, así como, la identificación de los recién nacidos PEG con mayor riesgo de deterioro continúa siendo un desafío⁽⁴³⁾.

Como quedó comentado en la introducción, se han utilizado históricamente distintas definiciones de PEG. Por ello, comparar estudios de resultados neurocognitivos en niños PEG resulta complicado de interpretar. Incluso, en ocasiones, el término crecimiento intrauterino restringido o retardado, se ha utilizado de forma intercambiable con el de PEG⁽⁴³⁾. En un estudio publicado en 2013, Von *Beckerath* compara las diferencias a largo plazo en el neurodesarrollo entre los PEG y los CIR, existiendo un riesgo incrementado tanto a corto como a largo plazo de alteraciones en el neurodesarrollo⁽⁴⁴⁾. El presente trabajo, considera a estudio sólo a aquellos recién nacidos que cumplen los criterios de PEG, independientemente de si durante el embarazo, sufrieran o no crecimiento restringido.

En este estudio, centrado en la evaluación del neurodesarrollo precoz (de 3 a 24 meses), se ha comprobado que los resultados del test, en los diferentes momentos en que se practica, a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses son significativamente inferiores a los obtenidos en los niños que sirvieron como controles. De igual forma, valorando la evolución durante los 2 años de seguimiento de los resultados del test, parece existir cierta tendencia a la mejoría, ya que el global de valores de -1 DS a los 3, 9 y 12 meses, se recuperan a valores de -0,53 a -0,58 DS a los 18 y 24 meses. Los valores de Z-score negativos, tanto de manera global como en las áreas específicas de las que consta el test persistieron en el tiempo, aunque esta evolución no es igual en todas las áreas, ya que, por ejemplo, los resultados en el control postural no varían de forma significativa en ninguna de las valoraciones del seguimiento, manteniéndose siempre significativamente inferiores a los controles, en una franja de -1,06 a -0,59 DS. En el área de coordinación, sin embargo, sí existe una evolución positiva alcanzándose en la revisión de los 24 meses prácticamente el valor 0 (-0,08 DS),

desde unos puntajes iniciales entre los 3 y los 12 meses comprendido entre -0,5 y -0,9 DS. En el área del lenguaje, con la inmadurez propia de esta área a estas edades, existe un curioso deterioro hasta los 9 meses y, sin embargo, la mejoría es significativa hasta los 24 meses (desde -1,36 DS a los 9 meses a -0,58 a los 24 meses de edad). Los cambios en el área de la sociabilidad son más erráticos, ya que desde un puntaje inferior a -1 DS a los 3 meses, existe una mejora clara tanto a los 6 como a los 9 meses, con nuevo descenso a los 12 meses (-1,15 DS) y posterior mejoría sobre todo a los 18 meses (-0,15 DS).

Sobre estos aspectos, el trabajo metodológicamente más completo es el de *Arcangeli* publicado en 2012. Se trata de una amplia revisión sistemática sobre neurodesarrollo en niños PEG, separándolos de los CIR, y que finalmente incluye un meta análisis de 28 estudios que analizan el neurodesarrollo con test validados y comparando o no con grupo control⁽⁴⁵⁾. Los resultados ofrecidos por el meta análisis de este estudio muestran que las puntuaciones en términos de Z-score de la DS son global y significativamente inferiores (-0,32 DS; IC 95%: -0,38 a -0,25; $p = 0,000$) en los niños PEG respecto a los controles, tal y como sucede en el caso de los niños investigados en nuestra serie.

En el análisis por subgrupos, al comparar el neurodesarrollo en función del sexo, como era de esperar no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, salvo de forma puntual en el área de la coordinación a los 12 meses, con mejores puntuaciones en las niñas, pero sin diferencias en la posterior evaluación de esta área a los 18 y 24 meses. No parece en la bibliografía revisada que el sexo sea un factor que condicione una mejor o peor evolución del neurodesarrollo.

Al comparar entre niños PEG nacidos de gestación múltiple frente a los niños nacidos de embarazos únicos, comprobamos que los primeros parten de puntuaciones totales peores a los 3 y 6 meses, igualándose a los 9 meses, con posterior descenso a los 12. Sin embargo, posteriormente obtienen mejores puntuaciones tanto a los 18 y 24 meses de edad (-0,14 vs -0,6 y -0,13 vs -0,68 DS respectivamente). Estas diferencias parecen lógicas, suponiendo que la causa de ser PEG en este grupo de niños parece estrechamente condicionada por la necesidad de compartir la nutrición vía placentaria. Muchos de los estudios que valoran los niños PEG, solo incluyen los que proceden de gestación única, posiblemente por el factor de confusión que puede suponer. Viendo los resultados obtenidos en la evolución de su neurodesarrollo en nuestra serie podríamos sugerir que debería, al menos, cuestionarse la clasificación de estos niños productos de gestaciones múltiples y con peso y/o longitud bajo los estándares establecidos, como PEG.

En la serie analizada, el 58% de los pacientes realizan crecimiento recuperador antes de los 2 años y este se produce a una edad media aproximada de 3 meses, aunque cabría esperar que este porcentaje aumente en los siguientes años. Al realizar análisis en función de si los PEG realizan o no “catch-up” no se encuentran diferencias significativas en los resultados del test en general. De forma global, observamos valores medios de Z-scores inferiores en los PEG “catch up negativos” a los 3, 6, 9 y 12 meses que alcanzan valores similares a los 18 meses, con respecto a los PEG “catch up positivos” (-0,55 DS vs -0,69 DS), observándose, en ambos grupos, una tendencia a mejorar similar a la encontrada al analizar el conjunto de la serie. Sólo puntualmente se evidencia una diferencia de medias estadísticamente significativa en el área de la sociabilidad a los 18 meses, siendo a favor de los que no realizan “catch up” (0,29 DS vs -0,47 DS). Completando el análisis, en el presente estudio se relaciona la edad a la que se produce el crecimiento recuperador con el desarrollo neurocognitivo, y se observa una correlación directa, negativa y estadísticamente significativa a los 6 meses de edad entre la edad del “catch up” y el área del control postural, los resultados totales en puntos y en valores de Z-score, de forma que a mayor edad a la que éste se realiza mayor puntuación en dichas áreas del test. Esta correlación con la edad media del crecimiento recuperador deja de observarse posteriormente en los controles a los 12, 18 y 24 meses.

Lee refiere que el 86% de los PEG, sin patología identificable, realizan crecimiento recuperador durante el primer año de vida, y alrededor del 92% lo alcanzan antes de los 3 años⁽⁴³⁾. En nuestra muestra el porcentaje a los 2 años de vida es significativamente inferior, 58% (IC 95%: 48 a 68%). De igual forma, *Saenger y Jung* sugieren que la función intelectual, psicológica, social y física en la edad adulta es mejor en aquellos PEG que han demostrado crecimiento recuperador comparándolos con los que no^(46,47). *Castany-Muñoz* por su parte, realizan una revisión sistemática en 2017 en la que evalúan la influencia de una rápida ganancia de peso y talla postnatal con el neurodesarrollo y el riesgo metabólico en recién nacidos a término PEG⁽⁴⁸⁾. Concluyen que existen pocos estudios al respecto y que será necesario profundizar en el tema para entender como el optimizar el crecimiento de estos niños y así conseguir beneficios neurocognitivos importantes con el mínimo riesgo metabólico posterior. No obstante, señala que los efectos de la rápida ganancia de peso postnatal deberían ser considerados de forma separada en recién nacidos término y pretérmino, detallando que en el caso de los pretérmino el crecimiento recuperador sería especialmente beneficioso para el neurodesarrollo si este se produce tanto en el peso como en la longitud, y así podría compensar los potenciales efectos adversos

metabólicos a largo plazo. Resulta también interesante remarcar en este aspecto, la utilidad de la hormona de crecimiento, ya que su papel como tratamiento en estos niños, si no se ha producido “catch up”, podría tener implicaciones positivas en el desarrollo psicomotor. Sin embargo, en la revisión realizada por *De Bie* no se encuentra evidencia concluyente de que el tratamiento con GH tenga algún efecto sobre el Cociente Intelectual de los niños PEG, y parece que serán necesarios más estudios de seguimiento completos y prolongados para evaluar el papel de esta hormona en desarrollo cognitivo de estos niños⁽⁴⁹⁾.

Centrándonos en los datos antropométricos, cabe esperar cierta relación entre el peso y la longitud al nacimiento y el desarrollo de la función cognitiva, ya que como se ha comentado anteriormente los niños nacidos PEG tienen puntuaciones inferiores en el test de Brunet-Lézine. Este estudio, se encuentra esta relación en determinados controles y áreas. A los 6 meses se observa una correlación positiva significativa, en el sentido de que a mayor peso al nacimiento se obtienen mejores puntuaciones en el área del lenguaje, de igual forma que, a los 9 meses se consigue la misma correlación con el control postural. En el caso de la longitud al nacimiento, la correlación resulta positiva y significativa en el caso de la sociabilidad a los 9 meses, así como el lenguaje a los 12, obteniéndose mejores puntuaciones en estas áreas conforme aumenta la longitud al nacimiento. El perímetro cefálico también se ve afectado en estos niños pequeños al nacimiento, sin embargo, a diferencia de lo esperado tras la revisión bibliográfica, en nuestra cohorte se encuentra que a los 6 meses la correlación resulta negativa, de forma que un menor perímetro cefálico se relaciona con mejores puntuaciones en las áreas del lenguaje y la sociabilidad, así como, en el Z-score y la puntuación total. La correlación se invierte y es positiva de forma estadísticamente significativa a los 18 meses en la coordinación y en el Z-score y puntajes totales, en el sentido de que a mayor PC mejores puntuaciones se obtienen.

Barre en 2011, realiza un meta análisis por el que relacionan la habilidad de lenguaje con el muy bajo peso al nacimiento (< 1500 g) y la prematuridad (<32 SEG)⁽⁵⁰⁾. En 2010 *De Bie* justifica que varios estudios han demostrado una reducción del volumen cerebral total, más pronunciado en la sustancia gris cortical en recién nacidos pretérmino con CIR y en niños nacidos PEG⁽⁴⁹⁾. Esta reducción se correlacionó con el perímetro cefálico, así como con la función cognitiva relativa a la atención. *Lee* por su parte, en 2013, establece el crecimiento cefálico como un importante factor predictor asociado a una reducción de la habilidad cognitiva⁽⁴³⁾. Un escaso crecimiento cerebral intraútero, con o sin posterior “catch up”, ha sido asociado con un amplio rango de déficits cognitivos. Estos estudios son, por tanto, consistentes en que tanto un

pequeño peso o longitud al nacimiento como una disminución del tamaño cerebral, están asociados con un mayor deterioro intraútero y secundariamente con déficits cognitivos más severos.

A la hora de valorar la influencia de la edad gestacional en el neurodesarrollo, en los niños de este estudio comprobamos que existe una correlación estadísticamente significativa entre peores puntajes del test y menor edad gestacional, pero únicamente a los 3 y 6 meses de edad. La explicación más lógica podría ser que los test han sido realizados a la edad real y no corregida. De igual forma, la correlación entre las puntuaciones del test de Brunet-Lézine y el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos se estableció de forma significativa en el área de la coordinación a los 24 meses de edad, aunque en este caso, peores puntuaciones se correlacionan con mejores resultados en la coordinación.

No obstante, en la revisión de *De Bie* de 2010, se comprueba que el cociente intelectual (CI) en niños pretérmino es inferior tanto en los nacidos con peso adecuado a su edad gestacional (AEG) como en los PEG⁽⁴⁹⁾. Aunque precisa el autor que la mayoría de estudios encuentran un CI más bajo en los niños pretérmino nacidos PEG que en los nacidos con peso AEG. Por su parte, *Graz* en 2015, realiza un estudio en el que incluye recién nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional y bajo peso al nacimiento, a los que realiza valoración cognitiva a los 5 años de edad⁽⁵¹⁾. Concluye que nacer PEG y pretérmino parece tener un leve impacto sobre el neurodesarrollo a la edad estudiada, predominando los síntomas de hiperactividad, y recalca que los predictores de neurodesarrollo más potentes parecen ser la edad gestacional, graves lesiones cerebrales, estatus socioeconómico, asfixia perinatal y la exposición al tabaco.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Limitaciones en la interpretación de los resultados de esta investigación son principalmente las relacionadas con posibles factores de confusión que puedan influir de forma extrínseca en el desarrollo y progresión de estas habilidades y que en el presente estudio no se han tenido en cuenta. De forma que, el nivel socioeconómico familiar, la clase social, el tener hermanos o acudir a guardería, por ejemplo, podrían suponer un estímulo añadido a tener en cuenta. Además, la muestra de pacientes PEG no fue escogida de forma aleatoria, sino que se trata de niños cuyos padres deciden colaborar en el estudio, y, por tanto, más predispuestos a la intervención y el apoyo en la recuperación de sus hijos.

Es también un hándicap del estudio el diferente volumen de niños a los que se ha conseguido realizar el test en los diferentes puntos de corte.

Como fortalezas de esta investigación, destacar que se cuenta con unos parámetros de resultados estandarizados del test de Brunet-Lézine en los niños normales que integraron la cohorte de 299 niños que fueron incluidos en el estudio longitudinal de crecimiento, desarrollo y maduración Intelectual del Centro de Crecimiento Andrea Prader⁽³⁵⁾. Todos ellos fueron realizados por la misma psicóloga clínica, que es la misma profesional que en este estudio ha realizado los estudios de neurodesarrollo a los niños PEG. Además, el tener datos de seguimiento de estos niños desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad permite poder valorar la evolución en el tiempo del desarrollo cognitivo en estos niños.

LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Teniendo en consideración los resultados de esta investigación y la revisión de la bibliografía realizada, parece claro que los niños PEG (bien definidos como PEG), presentan retraso en el desarrollo psicomotor que parece mantenido en el tiempo. No obstante, quedan pendientes de perfilar aquellos niños PEG con más factores de riesgo de desarrollar alteraciones de este tipo y que serían aquellos en los que llevar a cabo actuaciones rehabilitadoras lo más precoces posibles y un seguimiento mucho más estrecho.

Además, queda por esclarecer si el tratamiento con GH en los niños PEG que no hacen crecimiento recuperador se benefician de este tratamiento no solo en cuanto al crecimiento estatural, sino también en cuanto a la mejora de su neurodesarrollo.

CONCLUSIONES

1. Los niños nacidos PEG presentan un deterioro en el neurodesarrollo en comparación con la población de referencia.
2. Los resultados del estudio neurocognitivo tienden a mejorar durante los dos primeros años de vida, aunque se mantienen en todo momento por debajo de la media de la población de referencia.
3. No se ha encontrado ningún cambio en cuanto al desarrollo del control postural. Sin embargo, la coordinación y el lenguaje son dos áreas que mejoran con el paso del tiempo.
4. A estas edades precoces, el crecimiento recuperador no parece ser un factor que mejore la evolución neurocognitiva, ya que solo se correlaciona con un mejor neurodesarrollo a los 6 meses.
5. Además del peso y la longitud, el perímetro cefálico en valores bajos se correlaciona también con un peor desarrollo cognitivo a los 18 y 24 meses.
6. La prematuridad influye en el neurodesarrollo de los niños PEG durante los primeros 6 meses de vida, dando lugar a peores resultados.
7. Los niños PEG de parto múltiple muestran un neurodesarrollo próximo a la normalidad por encima de los 12 meses de edad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Endocrinología Pediátrica. 2011;1:236-54. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/>. Consultado 13/03/2017.
2. Mandy George T, Weisman Leonard E, Kim Malenie S. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. 2016 <http://www.uptodate.com/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction>. Consultado 11/04/2017.
3. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Hipocrecimiento. Manual de Endocrinología Pediátrica. Ergon. Madrid 2014; pags.1-14.
4. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2a ed. Standford, Stanford University Press, 1959.
5. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age. J Pediatr. 1952;14:423-41.
6. Gómez Roig MD, García-Algar O. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido?. An Pediatr (Barc). 2011;75(3):157-60.
7. Paisán Grisolia L, Sota Brusselo I, Muga Zurriarán O, Imaz Murgiondo M. El recién nacido de bajo peso. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/>. Consultado 13/03/2017.
8. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gállego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, y cols. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. An Pediatr (Barc). 2012;76(104):e1-7.
9. Lina MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM. Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(3):92.E1-8.
10. De Carlos Y, Castro C, Centeno C, Martín L, Coteró A, Valls A. Crecimiento posnatal hasta los dos años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. An Pediatr (Barc). 2005;62:312-9.
11. Ibáñez Toda L. Grupo SEEP para el estudio del niño nacido PEG. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. Grupo Aula Médica. 2016.
12. Bediako PT, BeLue R, Hillemeier MM. A comparison of birth outcomes among black, hispanic, and black hispanic women. J Racial Ethn Health Disparities. 2015; 2:573-82.
13. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. J Pregnancy. 2011;2011:640715.
14. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. Pediatrics. 2006;117:e793-5.

15. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
16. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005;115:e458-62.
17. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3095-101.
18. Hernández MI, Mericq V. Pubertal development in girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:201-8.
19. Saenger P, Czernichow P, Hughers I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28:219-51.
20. Brown LM, Pottern L, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 1986;46:4812-6.
21. De Arriba A. El niño nacido pequeño para la edad gestacional. Evolución y comorbilidades: Disfunción endotelial y síndrome metabólico en el niño nacido pequeño para la edad gestacional. Berlín: Editorial Académica Española. (75-84).
22. Sebastiani G, Díaz M, Bassols J, Aragonés G, López-Bermejo A, de Zegher F, et al. The sequence of prenatal growth restraint and post-natal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes*. 2016;11(4):251-7.
23. De Zegher F, Sebastiani G, Díaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Breast-feeding vs formula-feeding for infants born small-for-gestational-age: divergent effects in fat mass and on circulating IGF-I and high-molecular-weight adiponectin in late infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1242-7.
24. Medina Alva MP. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [online]. 2015;32(3):565-73.
25. Volpe J. *Neurology of the newborn infant*, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
26. Walker DM, Marlow N. Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008;93:F322-5.
27. Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;3:372-7.

28. Dubois, J, Benders M, Borradori-Tolsa, C Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain*. 2008;131:2028-41.
29. Puga B, Ferrández-Longás A, García Romero R, Mayayo E, Labarta JI. Psychomotor and intellectual development of children born with intrauterine growth retardation (IUGR). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:457-62.
30. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattingius S. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics*. 2006;117:460-7.
31. Ester W, Bannink E, van Dijk M, Willemsen R. Van der Kaay D, de Ridder M, et al. Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature: growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res*. 2008;69:89-98.
32. Andersson HW, Gotlieb SJ, Nelson KG. Home environment and cognitive habilitéis in infants born small for gestacional age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;165(suppl):82-6.
33. Puga B, Puga PG, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Longas AF. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6:358-70.
34. Lagrou K, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Beckers D, Craen M. Concerns expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short pre-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res*. 2008;69:334-42.
35. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;2(Suppl 4):423- 642.
36. Puga B. Desarrollo psicomotor e intelectual de los niños aragoneses normales y de niños afectos de hipotiroidismo congénito y de fenilcetonuria. Estudio longitudinal desde los 3 meses de vida hasta los 14 años de edad. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. 1999:49-57.
37. Brunet O, Lézine I. El desarrollo psicológico de la primera infancia (2 ed.) Pablo del Río Editor. Madrid 1980.
38. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):201-6.

39. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta*. 2011;35(4):269-74.
40. Puga B, Oliván M.J, Galve Z, Rite S, De Arriba A, Ferrer M, et al. Psychomotor development in children born small for gestational age during early infancy. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(Suppl. 1):495-6.
41. Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small – An adaptive perspective. *Horm Res*. 2006;65(suppl 3):5-14.
42. Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;2(3):372-7.
43. Lee PA, Houk CPW, FAAP. Cognitive and Psychosocial development concerns in children born small for gestational age. *Ped Endocrinol Rev*. 2013;10(2): 209-16.
44. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):130.e1-6.
45. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(3):267-75.
46. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrin Rev*. 2007;28:219-51.
47. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther*. 2008;25:951-78.
48. Castanys-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr*. 2017; doi: 10.1111/apa.13868.
49. De Bie HM, Oostrom KJ, Delemarre-van de Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(1):6-14.
50. Barre N, Morgan A, Doyle LW, Anderson PJ. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2011;158(5):766-774.e1
51. Graz MB, Tolsa JF, Fumeaux CJF. Being small for gestational age: Does it matter for the neurodevelopment of premature infants? A cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0125769.