

(Artículo de Revisión)

## Prematuridad, bajo peso al nacer y desarrollo del sistema nervioso

LUIS ENRIQUE JIMÉNEZ FRANCO<sup>1</sup>, NIURYS GONZÁLEZ CANO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Complejo Científico Ortopédico Internacional Frank País, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Policlinico Docente Elpidio Berovides, La Habana, Cuba

### RESUMEN

**Objetivo:** exponer referentes actualizados que avalen el riesgo potencial representado por la prematuridad y el bajo peso al nacer en el desarrollo postnatal del sistema nervioso.

**Método:** se elaboraron descriptores en ciencias de salud DeCS - MESH y se hizo una búsqueda en Medline, PubMed, Scielo regional y Scielo Cuba. Se encontraron 107 citas relacionadas con el tema, las que fueron revisadas, de ellas se utilizaron un total de 50 referencias bibliográficas pertinentes para el desarrollo de esta investigación.

**Discusión:** Se puede afirmar que la prematuridad constituye un riesgo potencial para las desviaciones del desarrollo normal del sistema nervioso, sobre todo cuando se asocia a bajo peso al nacer, siendo el prematuro muy bajo peso y el extremo bajo peso, el de mayor vulnerabilidad.

**Conclusiones:** La prematuridad constituye un problema de salud de causa multifactorial. Las alteraciones del neurodesarrollo comprenden un amplio espectro y pueden estar presentes a corto o largo plazo en la vida de un individuo.

**Palabras Clave:** Bajo peso; crecimiento intrauterino retardado; desarrollo; neurodesarrollo; Prematuridad.

### ABSTRACT

**Objective:** to present updated references that support the potential risk represented by prematurity and low birth weight in the postnatal development of the nervous system.

**Method:** DeCS - MESH health sciences descriptors were developed and a search was made in Medline, PubMed, Scielo regional and Scielo Cuba. 107 citations related to the subject were found, which were reviewed, of which a total of 50 pertinent bibliographic references were used for the development of this research.

**Discussion:** It can be affirmed that prematurity constitutes a potential risk for deviations from the normal development of the nervous system, especially when it is associated with low birth weight, being the premature very low weight and the extreme low weight, the one with the greatest vulnerability.

**Conclusions:** Prematurity constitutes a health problem of multifactorial cause. Neurodevelopmental disorders cover a wide spectrum and can be present in the short or long term in an individual's life.

**Keywords:** low weight; delayed intrauterine growth; developing; neurodevelopment; prematurity.

### INTRODUCCIÓN

La vida dentro del claustro materno constituye un enigma para la ciencia a pesar de los innumerables esfuerzos realizados por los profesionales del sector de la salud, encaminados a detectar oportunamente cualquier desviación del desarrollo que pueda repercutir sobre los índices de morbimortalidad en la primera infancia.

El período fetal se caracteriza por ser el de mayor crecimiento en las diferentes etapas de la ontogenia humana. Cuando las condiciones intrauterinas no son óptimas o el feto ha sido sometido a efectos

patológicos maternos, placentarios e incluso fetales, pueden producirse alteraciones, que podrían llegar a comprometer no solo la vida del feto, sino también la supervivencia fuera del útero materno.<sup>1</sup> El nacimiento de un niño que ha estado sometido a condiciones adversas, de cualquier índole, deviene en alteraciones del crecimiento, inmadurez orgánica, o ambos.<sup>2</sup>

Se considera nacimiento pretérmino o inmaduro todo parto que se produce antes de completarse la semana 37 de gestación, independientemente del peso al nacer según declara la Organización Mundial de la Salud (OMS). El grado de madurez de los distintos órganos y sistemas,

se relaciona de forma directa con la edad gestacional pues, un parto pretérmino se traduce como retraso en la diferenciación orgánica<sup>2</sup> y se clasifica de acuerdo a la edad gestacional<sup>3</sup> en:

- Prematuros tardíos (34 a 36 semanas 6 días)
- Prematuros moderados (32 a 33 semanas 6 días)
- Muy prematuros (28 a 31 semanas 6 días)
- Prematuros extremos (menor o igual a 27 semanas 6 días)

El Bajo Peso al Nacer (BPN), es definido por la OMS como un peso inferior a 2500g independientemente de la edad gestacional o de la gestante y sobre éste influyen una serie de factores socioeconómicos y clínico-biológicos que pueden ser modificables. Los neonatos con un peso inferior a 1500g se clasifican dentro de este grupo como muy bajo peso y cuando se encuentran por debajo de los 1000g se consideran extremo bajo peso.<sup>3</sup>

Los niños con bajo peso son un grupo heterogéneo que comprende tanto a aquellos con insuficiencia de su peso en relación con la edad gestacional, como a los nacidos antes del término de la gestación, de ahí que se clasifiquen en dos grupos:

1. Los prematuros o pretérmino, nacidos antes de las 37 semanas de gestación, son más frecuentes en el mundo desarrollado.

2. Los neonatos con Retardo del Crecimiento Intrauterino (CIUR) o malnutrición fetal, nacidos a término con un peso inferior al décimo percentil del peso correspondiente a su edad gestacional, son más comunes en los países en desarrollo. También se conocen como Pequeños para la Edad Gestacional (PEG)

El bajo peso en los nacimientos pretérmino suele estar relacionado con factores de alto riesgo de naturaleza biomédica, como por ejemplo, los problemas del útero y de la placenta, las hemorragias y las anomalías congénitas. También los estilos de vida, los factores socioeconómicos, el hábito de fumar, entre otros, también traen como consecuencia el nacimiento de niños pretérmino y crecimiento intrauterino retardado.<sup>4</sup>

Meritorio interés recibe el grupo de los neonatos con extremo bajo peso (inferior a los 1000g), cuya vitalidad no supera los 2 años, en casos excepcionales, a causa de la fuerte comorbilidad que impide una adecuada adaptabilidad aun con cuidados intensivos.<sup>5</sup>

En los prematuros, la interrupción de la maduración normal del cerebro y las lesiones al nacimiento provocan alteraciones funcionales que se manifiestan en etapas posteriores de la vida, en la medida que tiene lugar el desarrollo y, muchas veces, afectan la calidad de vida.<sup>6</sup> Teniendo en cuenta que el desarrollo es un proceso continuo, no resulta sencillo trazar una pauta a partir de la cual ocurrió una desviación de la normalidad.<sup>7</sup>

En cuanto a los términos "desarrollo", "desarrollo psicomotor" o "neurodesarrollo", pueden ser utilizados indistintamente en lo que se refiere al fenómeno evolutivo

de adquisición continua y progresiva de habilidades a lo largo de la infancia, relativas al lenguaje, la cognición, la motricidad, la interacción social y la conducta según el Comité de Crecimiento y Desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>8</sup>

Se habla de retraso del desarrollo cuando se logra la secuencia esperada, pero a una velocidad más lenta, pudiéndose comprometer un área específica o más de un área, en cuyo caso se define como "retraso global del desarrollo". Un trastorno o alteración del desarrollo se define cuando la secuencia en la adquisición de pautas del desarrollo no es la esperada, es decir, el niño logra una pauta avanzada sin haber adquirido una más precoz.<sup>9</sup>

Los niños prematuros, especialmente aquellos con bajo peso al nacer, bajo peso para la edad gestacional y aquellos con retardo o restricción en el crecimiento intrauterino, son propensos a presentar complicaciones neuropsicológicas en cualquier etapa de la vida. No son pocos los estudios que evidencian estas alteraciones, pues la madurez del sistema nervioso es lenta y gradual, pudiéndose detectar secuelas a largo plazo. <sup>9,10</sup>

El estudio de referentes teóricos acerca del tema, aportará evidencias actualizadas al personal de salud encargado de diseñar estrategias encaminadas a modificar todas aquellas condiciones maternas que representen un riesgo de morbimortalidad infantil, reduciendo el empleo de recursos materiales destinados a programas de atención a la discapacidad en edades tempranas y garantizando la calidad de vida de los niños, escolares, adolescentes y jóvenes, quienes podrán insertarse en una sociedad cada vez con mayores exigencias.

Objetivo: exponer referentes actualizados que avalen el riesgo potencial representado por la prematuridad y el bajo peso al nacer en el desarrollo postnatal del sistema nervioso.

## DESARROLLO

La actualización bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos Medline, PubMed, Scielo regional y Scielo Cuba, así como dos textos de Embriología. Se utilizaron los descriptores: prematuridad, pretérmino, bajo peso, crecimiento intrauterino retardado, desarrollo, neurodesarrollo y sus equivalentes en inglés. Se seleccionaron revisiones bibliográficas, estudios originales y tesis de maestría, especialidad y doctorales publicadas. Fueron revisados un total de 107 trabajos de los cuales se escogieron 48 por su calidad y ajuste al objetivo de la investigación. La información fue procesada utilizando el paquete de programas Microsoft Office 2007.

La etapa prenatal constituye un período trascendental para la vida futura de cada individuo, en la que se dan determinados factores maternos, fetales y placentarios, considerados determinantes del desarrollo y que

constituyen un riesgo exponencial para el proceso de formación, mielinización y sinaptogénesis. Para comprender los procesos de diferenciación y crecimiento que tienen lugar antes del nacimiento, es necesario abordar las principales transformaciones durante la morfogénesis nerviosa, lo que permitirá comprender las desviaciones de la normalidad asociadas a inmadurez (prematurez) y a bajo peso, así como su repercusión en las etapas posteriores del neurodesarrollo.

### **El desarrollo del sistema nervioso**

En la complejidad del desarrollo del Sistema Nervioso Central partimos de tres eventos rectores: la regionalización cerebral, la migración neural y la sinaptogénesis de las células neurales durante el periodo embrionario y fetal.

La formación del tubo neural desde fines de la tercera semana precisa de la participación de mecanismos básicos del desarrollo, proceso denominado neurulación, son los primeros indicios en la formación del sistema nervioso. La porción cefálica del tubo neural, origina las vesículas cerebrales, mientras que la porción caudal origina la médula espinal, estructuras que continúan su crecimiento y diferenciación para dar funcionalidad al sistema. (2, 11)

El desarrollo es un proceso altamente organizado y genéticamente determinado, por lo que la mayoría de los genes codifican proteínas para el neurodesarrollo y un número cada vez mayor de genes no codificantes también participan. Esta expresión genética es regulada por secuencias de bases denominadas potenciadores o silenciadores de genes de transcripción que junto al promotor forman los elementos cis-regulador del proceso de formación. (12)

A lo largo del tubo neural se destacan zonas de diferenciación específica puesto que sus células multipotenciales cuentan con una secuencia de expresión genética determinada lo que garantiza la diferenciación de las distintas áreas del cerebro y a la vez el carácter heterogéneo de los precursores celulares. Se define como multipotencialidad a la capacidad de una célula de dar origen a varias estirpes celulares pero con un linaje específico y característico para un tejido. Se ha planteado que durante la neurogénesis, la velocidad de diferenciación de estas células multipotenciales es de 3.86 a 4.6 millones de células por hora. (12)

En esta etapa es característico la diferenciación de las células troncales embrionarias en neuronas y células glías (astrocitos y oligodendrocitos). Estas últimas se originan a partir de células neuroepiteliales bajo la influencia del progenitor Sonic Hedgehog (Shh) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGR). Durante su desarrollo reciben modificaciones por parte de mecanismos intrínsecos y extrínsecos los cuales influyen en elementos moleculares indispensables para el correcto funcionamiento de las células: metilación del ADN, duplicación de las histonas, acetilación entre otras. (13, 14)

Actúan al unísono una serie de señales que modulan la formación de los circuitos neuronales y de las conexiones sinápticas que no solo provienen de actividad neural espontánea sino que puede proceder del medio externo con capacidades adaptativas o degenerativas. Al igual que la elevada velocidad de diferenciación celular, el establecimiento de los circuitos neurales en esta etapa es de 42.3 millones de conexiones por minuto. (11, 12)

Un ejemplo de funcionalidad del sistema desde etapas tempranas se pone de manifiesto entre las 24 y 40 semanas, donde comienzan a integrarse funciones básicas como la regulación térmica, movimientos musculares y actos reflejos de supervivencia descritos por algunos autores. (15)

Ha sido el resultado de todo ese proceso de división y diferenciación celular lo que ha permitido y permite que el individuo, con el establecimiento de una red tridimensional de interconexiones sinápticas, realice funciones más complejas en etapas posteriores, dentro de estas, el lenguaje, el pensamiento consciente, el razonamiento, la percepción sensorial y la respuesta emocional. Todas estas funciones tienen su origen en la parte dorsal del telencéfalo, representado por los hemisferios cerebrales. (12,13)

La corteza cerebral experimenta un proceso de crecimiento a partir de las oleadas neurogénicas que incluye el desarrollo de una preplaca cortical que luego se diferencia en zona marginal y comienza a crecer hasta alcanzar su adecuado tamaño. Alcanza su disposición laminar en esta etapa al igual que su carácter simétrico. Durante su desarrollo cuenta con la placa de conexión como estructura transitoria que constituye el área de mayor desarrollo neural, migración celular y de establecimiento de interconexiones. (12,13)

Hacia las 24 semanas la corteza es lisa y a partir de este período comienza a aumentar la masa cerebral y con ella la producción de giros necesarios para el desarrollo de áreas corticales básicas para el neonato. Gracias a esto la circunferencia cerebral aumenta y el peso se eleva hasta el 65%. (14,16)

Para lograr un adecuado desarrollo de las estructuras y funciones del cerebro deben entrar en equidad los cambios embrionarios, mencionados anteriormente, con cambios que tienen lugar en la vida posnatal. Entre estos últimos, el crecimiento y modulación de las prolongaciones, formación y eliminación de contactos sinápticos y la mielinización de los axones. Todo esto condiciona que el cerebro crezca de un 36% del tamaño del cerebro adulto en las 2-4 semanas hasta el 80% al arribo de los dos años de edad. (11)

El establecimiento de conexiones o la supresión de las mismas tiene lugar en las edades tempranas o más cercanas al desarrollo donde se van estableciendo las conexiones a partir de caracteres hereditarios pero en especial relevancia de las experiencias, es decir de la

influencia del medio externo en la actividad cognoscitiva que va desarrollando el infante, influencia que puede ser adaptativa (positiva) o tóxica (negativa). (11)

Este tipo de influencia puede estar ligada a modificaciones bioquímicas de las neuronas maduras. En estas se ve más afectada la disposición de la cromatina y en casos extremos la secuencia de las bases nitrogenadas. Este tipo de influencia se le conoce como epigenética y su principal blanco o diana es el desarrollo de la plasticidad del cerebro. Por lo que definimos como plasticidad neural a la capacidad de una neurona de modificar su morfología y fisiología frente a una actividad determinada. (11)

Una de las etapas más críticas del desarrollo neurológico infantil es la infancia comprendida entre el nacimiento hasta los cinco años de vida. Algunos autores dividen esta etapa en dos estadios importantes. El primero entre los 16 y 30 meses donde se destaca un amplio desarrollo de las áreas corticales primarias en especial la motora primaria que ya comienza a emitir impulsos cada vez más precisos y sincronizados. (17)

En este escenario se habla de dos etapas del desarrollo motor: comportamiento motor variado que comprende las actividades imprecisas encaminadas a la exploración del medio y el comportamiento motor en desarrollo que se encarga de la adaptación. Paralelo a esta zona destaca las de asociación o áreas corticales secundarias en especial las del lenguaje. (17)

Una vez sobrepasados los 30 meses entramos en la segunda etapa comprendida entre los 30 y 60 meses. En esta etapa el número de interconexiones crece exponencialmente lo que garantiza afianzar hábitos, conductas y desarrollo cognitivo del infante que lo prepara para el futuro proceso de escolarización. (17)

La sinapsis como medio de comunicación de las neuronas y de intercambio de información del cerebro tiene componentes multiproteicos que regulan la plasticidad y los cambios fisiológicos que permiten su adaptación (aprendizaje y consolidación de la memoria). A esto se le denominan sinaptogenia que consiste en la capacidad de adaptarse o deteriorarse frente a un cambio del medio. En el segundo año de vida el establecimiento de las interconexiones (sinapsis) se hace lento y se centra fundamentalmente en la realización de conexiones permanentes entre las áreas corticales primarias y de asociación. (11,13)

La mielinización se inicia con la migración de los oligodendrocitos desde los primeros dos años de vida y se extiende hasta la tercera década en zonas corticales de asociación. Gracias a esto la capacidad de aprendizaje, memoria y percepción sensorial compleja se expande. (12) La mielinización junto al establecimiento de las interconexiones sinápticas da funcionalidad al cerebro.

Determinantes maternos, fetales y placentarios del crecimiento y desarrollo fetal

Muchos estudios han demostrado que cuando el desarrollo y crecimiento se producen en condiciones

intrauterinas no óptimas o el feto ha sido sometido a efectos patológicos maternos, placentarios o del propio feto, se producen alteraciones del crecimiento fetal, que comprometen a su vez la supervivencia intrauterina y la vida neonatal. (2, 10) Entre los factores maternos se destacan los biológicos y sociales. (18)

La edad de la madre ha sido considerada como uno de los factores determinantes para el desarrollo fetal. A partir de los 35 años se adquieren enfermedades crónicas como la diabetes y la Hipertensión Arterial cuya incidencia en el desarrollo del feto es negativa. También la edad menor a 19 años es considerada un factor de riesgo, ya que es donde se comienzan a adquirir patrones psicosociales y biológicos durante su arribo a la etapa adulta. (18, 19)

La desnutrición proteico-calórica materna medida a través del bajo peso materno para la talla y además por la poca ganancia de peso durante el embarazo ha sido estrechamente vinculada con pobres resultados al nacimiento. Los niños nacidos en estas condiciones suelen presentar bajo peso al nacer, una circunferencia cefálica pequeña y menor peso cerebral, comparado con los niños nacidos a término sanos. Estos niños suelen tener retardos cognitivos posteriores. (20)

La paridad también ha sido relacionada en la literatura como factor de riesgo para una mayor incidencia del bajo peso al nacer. También el antecedente de más de 5 partos, en especial si se asocian a prematuridad, o a otros antecedentes maternos como la baja talla, el comienzo del embarazo con un peso menor de 45 kg, donde el riesgo para que tenga un lactante PEG aumenta por lo menos el doble, la sepsis urinaria, entre otros factores. (18)

El tiempo intergenésico corto, es un factor potencial para que ocurra partos pretérmino con BPN o simplemente éste último, porque los recursos y reservas biológicas destinadas a la formación de la nueva vida están agotadas. Se recomienda un periodo entre gestaciones superior a los 24 meses, con lo que se disminuye la incidencia de nacimientos bajo peso en un 8% como ha llegado a plantearse. (18, 21)

La gestante también puede ser blanco de una serie de infecciones o sepsis que condicionan la prematuridad y el BPN. Entre las más frecuentes, que incluso pueden llegar a ser severas se encuentran la sepsis urinaria y la sepsis vaginal. Estas enfermedades influyen negativamente en el incremento del peso en la gestante y como consecuente en el del feto, además de que pueden complicar el embarazo originando infecciones en las membranas ovulares, conocido como corioamnionitis y ruptura prematura de las membranas, lo que predispone a los nacimientos antes del término de la gestación. (22-24)

También las enfermedades no transmisibles maternas representan una condición de riesgo en el embarazo, por su relevancia se destaca la enfermedad hipertensiva. Se plantea que las gestantes que desarrollan un

estado hipertensivo están propensas al desarrollo de preeclampsia, condición de salud materna que afecta directamente la nutrición del feto. Este estado es más alarmante en gestantes que la presentan antes de las 34 semanas. Otro aspecto de interés en la enfermedad hipertensiva del embarazo son las complicaciones placentarias que pueden acarrear precipitando el nacimiento prematuro. (19, 25,26)

Por otra parte, los factores sociales tienen una gran importancia en el aumento de la prematuridad, siendo los más difíciles de modificar, pues dependen en gran medida de las condiciones de vida de la población. Se ha comprobado que los problemas sociales como máximo exponente el nivel de pobreza, son generadores de condiciones desfavorables en el trabajo para las embarazadas, lo que demostró una fuerte correlación con prematuridad. (18, 27)

Otros factores relacionados en la literatura son los hábitos tóxicos de la madre, ya que la exposición al alcohol durante la vida intrauterina puede desarrollar los denominados Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF), un concepto que recoge casos del retardo del crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso central provocados por el consumo de alcohol durante el embarazo. El daño que puede causar el alcohol al feto en desarrollo está influido por otras variables no solo de la madre sino del efecto teratogénico del consumo de alcohol y también por el consumo de otros tipos de drogas. (28, 29)

El hábito de fumar, trae como consecuencia el nacimiento de niños pretérmino, crecimiento intrauterino retardado y, por tanto, ellos pesan de 200 a 300 g menos que el resto. El producto tóxico del cigarro actúa sobre el lecho vascular y provoca alteraciones circulatorias, lo que atenta contra la oxigenación y la nutrición fetal. (4) Los resultados de Rellan Rodríguez citados por Jibaja también coinciden en que el tabaquismo materno constituye riesgo para prematuridad. (9)

Los determinantes fetales ya sean defectos congénitos y defectos genéticos (trisomía, monosomía y síndromes), también el embarazo múltiple, ya que la presencia de gemelos incrementa notablemente el parto prematuro. (18, 27) Otras causas menos frecuentes, pero en estrecha relación al nacimiento prematuro son las relacionadas con las alteraciones placentarias. (19)

Dentro de este grupo, los trastornos de implantación (placenta previa, placenta bipolar, infartos, desprendimiento placentario) y defecto en los anexos embrionarios (cordón umbilical en especial como inserción anómala del cordón e inserción velamentosa del cordón umbilical, arteria umbilical única y la rotura prematura de membranas con amnionitis, anteriormente mencionadas) que según aborda la literatura constituyen riesgos potenciales para condicionar retraso en el crecimiento y consecuentemente un BPN. (19, 27)

Crecimiento y desarrollo en el niño prematuro y/o bajo peso

Los recién nacidos con CIUR pueden presentar complicaciones neonatales a corto y a largo plazo entre las cuales se incluyen: la prematuridad, la encefalopatía hipóxico-isquémica, la enterocolitis necrotizante, la hemorragia intraventricular, la aspiración de meconio, la policitemia, la hipoglucemia, hipocalcemia, síndrome de distress respiratorio, neumonía y complicaciones metabólicas. (18)

Los lactantes prematuros poseen reservas limitadas de nutrientes al nacer: lípidos debajo de 250 mg / dl, glucosa persistentemente debajo de  $\leq 39$  mg/dl así como calcio y fósforo inferior a 1,2mmol / 100 ml. Les toma tiempo establecer la alimentación enteral, se encuentran en riesgo de acumular deficiencias significativas de nutrientes y frecuentemente padecen retraso del crecimiento; todos ellos constituyen riesgos asociados a un resultado más precario del desarrollo neurológico. (30)

La privación nutricional temprana en la vida puede tener secuelas graves a largo plazo, donde se incluyen hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia, cambios en la función pulmonar y oxidación de los lípidos. Las causas de estos trastornos son infusión rápida, inmadurez hepática, neonato con síndrome de distress respiratorio y exposición a la luz a de la alimentación parenteral. Es indiscutible que el periodo de la primera infancia en neonatos con bajo peso o prematuros se caracteriza por un mayor riesgo de sobrecarga y/o déficit hídrico, de alteraciones metabólicas electrolíticas y del equilibrio ácido básico, particularmente en los más pequeños e inmaduros. (30)

La severidad de las enfermedades en infantes con bajo peso tiene una repercusión diferente en dependencia del peso al nacer. Los neonatos con peso inferior a 1500 g siguen aportando elevadas cifras de morbilidad y mortalidad perinatal a pesar de representar sólo el 1,0 -1,5 % del total de nacimientos. (30)

Los recién nacidos de peso muy bajo tienen probabilidades de alimentarse inadecuadamente y presentar deficiencias nutricionales, pobre ganancia de peso, necesitando nutrición parenteral total durante las primeras semanas de vida. La lactancia materna exclusiva es incapaz de cubrir sus requerimientos y debe utilizarse fórmulas especiales que la complementen. Es frecuente la anemia y se observa casos con mineralización ósea deficiente. (31)

El patrón de crecimiento de niños con muy bajo peso al nacer tiene características específicas. El crecimiento recuperador de peso parece ser un factor importante para el crecimiento recuperador de talla, por lo que se recomienda un seguimiento nutricional cuidadoso en estos niños. Dentro de este grupo, los que reciben alimentación rica en proteínas durante periodos prolongados, logran que su crecimiento se aproxime al de un feto normal en cuanto a crecimiento y, a largo plazo, se mejoran los resultados del neurodesarrollo. (32)

Con ello se garantiza en especial la interconexión de sistemas de neuronas encargadas en el cumplimiento de

funciones básicas para el infante como son: coordinación de movimientos, interacción con el contexto y adquisición del lenguaje. (32)

Luna y colaboradores establecieron una comparación entre infantes con bajo peso al nacer, teniendo en cuenta su estado nutricional, donde aquellos que habían recibido una adecuada alimentación durante los primeros 5 años de vida (periodo crítico del desarrollo neurológico) presentaban cambios fisiológicos acorde a su edad. Sin embargo aquellos que la adquisición de nutrientes no les fue factible en este tiempo comenzaron a presentar trastornos de ansiedad, déficit de atención y cognitivo. (17)

De otra parte, los cambios producidos tras la exposición a condiciones desfavorables de desarrollo, se corrigen de manera compensadora, lo que se conoce como "planificación del desarrollo" o "crecimiento compensador" manifiesto en el 87% de los casos. Estudios demuestran que los niños nacidos a término pueden alcanzar los valores antropométricos normales gracias a factores de recuperación y aquellos que no lo hacen presentan trastornos en su etapa adulta. (32,33)

Es necesario referir en los prematuros el término de edad corregida, que sería la edad del niño si hubiese nacido el día que cumplía la 40 semana de edad gestacional. Esta corrección es ampliamente utilizada para la valoración del peso, talla, perímetro cefálico, cociente de desarrollo y adquisiciones motoras hasta los 2 años cumplidos de edad corregida. (9)

En un estudio realizado por Schonhaut B, et al, concluye que durante los primeros 30 meses de vida, al corregir la edad gestacional los prematuros tienen desarrollo psicomotor global equivalente a los recién nacidos a término, no obstante, el desempeño cognitivo es inferior, enfatiza sobre la necesidad de la intervención temprana, ya que sin esta es probable que la diferencia se arrastre hasta la edad escolar. (34)

La evaluación y seguimiento del desarrollo en el niño permite estimar que el neurodesarrollo está ocurriendo dentro de límites apropiados en relación a las cuatro áreas: motora, sensorial, del lenguaje y social. Los niños prematuros, y en especial aquellos con BPN, bajo peso para la edad gestacional y restricción en el crecimiento intrauterino presentan mayores complicaciones neuropsicológicas. (35)

Debido a que la sustancia gris se desarrolla en el tercer trimestre de la gestación, en los prematuros existe mayor propensión a lesiones neurológicas perinatales. El nacimiento prematuro predispone a menor superficie cortical y menor complejidad de la estructura cerebral debido a que el mayor desarrollo de los giros secundarios y terciarios ocurre en el tercer trimestre, donde hay menores dimensiones de cerebelo, ganglios basales, cuerpo caloso, entre otras estructuras y la mielinización está afectada, predisponiendo a alteraciones neurosensoriales, motoras y cognitivas durante la infancia temprana. (35)

Llama la atención el incremento de la frecuencia de alteraciones del neurodesarrollo en los prematuros de muy bajo peso al nacer, siendo esta responsable

hasta de un 50% de las anomalías neurológicas de la infancia, que incluyen desde las alteraciones leves de las funciones cognitivas hasta la parálisis cerebral infantil, retraso en el desarrollo psicomotor, sordera o hipoacusia neurosensorial, retinopatía de la prematuridad, que en su grado severo ocasionaría la ceguera. Se plantea que aun cuando ha mejorado la sobrevivencia en los prematuros, se han incrementado las secuelas. (36)

Narberhaus y Segarra abordan el interés suscitado por el estudio a largo plazo de los niños prematuros, por ser sujetos que presentan un riesgo intrínseco de deficiencias en su desarrollo neurocognitivo. Si sumado a ello, existen antecedentes de complicaciones como la asfixia perinatal o hemorragias intra o periventriculares, con la subsiguiente repercusión cerebral, se incrementa la posibilidad de un desarrollo cerebral subóptimo o incluso de lesiones cerebrales, cuyas manifestaciones pueden aparecer tardíamente y ser la causa de problemas de aprendizaje y dificultades de adaptación social. (37)

Los resultados de Jibaja durante la evaluación del desarrollo psicomotor a recién nacidos prematuros menores o igual a 1500 gramos de peso arrojaron resultados similares ya que en el 51% de la población estudiada estuvieron presentes las lesiones cerebrales, lo que justifica una posible disfunción en el desarrollo psicomotor actual y en el futuro. En este mismo estudio el perfil de desarrollo psicomotor en los prematuros de muy bajo peso al nacer evidenció un retraso en las áreas social, lenguaje y motora en el 69% de los casos. (9)

Govaert plantea que no todos los prematuros representan igual riesgo para retrasos del desarrollo neurológico, destaca que en ciertos grupos de la población prematuros se incrementa este riesgo, estimando que la prevalencia de retraso cognitivo fue mayor en los prematuros extremos, menos de 28 semanas con respecto a los muy prematuros (28-31 semanas). (38)

Los resultados de la revisión sistemática de Meher y colaboradores indican que la redistribución cerebral en los fetos PEG puede no ser totalmente protector debido a que se asoció con un mayor riesgo de problemas en el motor y el estado organización neonatal, también trastornos para resolver problemas a los dos años y un mayor riesgo de desarrollo psicomotor anormal a primer año de edad. (39)

Castro estudió la prevalencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino donde el 22% de los recién nacidos presentaron esta complicación, sobre todo los del sexo masculino en más de la mitad de los casos, de este grupo, el 40% presentaron un peso al nacer menor de 1.500 gramos, y los recién nacidos con edad gestacional de 33 semanas representaron solo el 15%. (40) Estos últimos resultan los casos más críticos donde las lesiones destructivas resultantes pueden generar diferentes grados de discapacidad.

Ceriani, en varios estudios revisados observó en la evolución de niños prematuros tardíos al nacer, un aumento del riesgo de discapacidad en el desarrollo,

fracaso escolar, problemas de conducta, enfermedades, trastornos sociales y muerte, incluso, afirma que la causa principal del notorio aumento de los prematuros tardíos se relaciona con prácticas médicas. Herrera apoya el hecho del incremento de prematuros nacidos entre las 34 y 36 semanas de gestación, los que suelen presentar problemas de aprendizaje y conducta en la edad escolar. (41,42)

En revisiones recientes de Pascal y colaboradores, así como Castañys-Muñoz demuestran que los problemas en el desarrollo cognitivo son más frecuentes en comparación con los relacionados con trastornos motores en los prematuros con bajo peso. (43,44) Este resultado demuestra la susceptibilidad cortical del telencéfalo donde se integra la actividad nerviosa superior. Otros investigadores hacen referencia a los defectos psicosociales y problemas en la conciencia social condicionados por una disminución y retardo en el adecuado crecimiento cortical y del nivel de complejidad micro estructural en estructuras tales como: ganglios craneales, tronco encefálico y cerebelo. (45)

Por su parte, Menéndez, describió las alteraciones del aprendizaje en niños pretérmino nacidos con muy BPN que tienen cocientes de inteligencia normales, sobre todo en la coordinación visión-motora, en las habilidades motoras finas, dificultades espaciales, en el lenguaje expresivo y en el razonamiento matemático.(46)

En otros estudios se relacionan las lesiones cerebrales de prematuros con muy bajo peso, con posibles parálisis cerebrales, debido a hemorragias interventriculares y hemorragias cerebelosas, hacen referencia además a los trastornos auditivos y visuales que pueden estar presentes, así como otros trastornos como el autismo y la epilepsia en la infancia. (47,48)

En relación a los nacidos a término con bajo peso al nacer, Cormack y colaboradores en su revisión obtuvo que los infantes con ésta condición fueron sometidos a programas nutricionales donde las proteínas fueron el elemento principal, las que arrojaron cambios neurológicos satisfactorios al estimular el crecimiento y maduración de los oligodendrocitos responsables del proceso de mielinización. (47)

Otro resultado del estudio anterior demostró que una adecuada alimentación fomenta los mecanismos de recuperación y el neonato llega a alcanzar valores normales en los test de inteligencia. Sin embargo, el déficit de glucosa, proteínas, grasas, vitaminas A, B12, D, C, y hierro entre otros, son causante de severas secuelas. (47) Castañys-Muñoz arribó a la conclusión que los niños que logran aumentar su peso, altura y circunferencia cefálica, logran suplir los requerimientos nutricionales y con ello aumentar las posibilidades de corregir cualquier efecto negativo durante su etapa de aprendizaje. (44)

Una comparación realizada a infantes con BPN, teniendo en cuenta su estado nutricional, arrojó como principal resultado que aquellos que habían recibido una adecuada alimentación durante los primeros 5 años de vida (periodo crítico del desarrollo neurológico) presentaban cambios fisiológicos acorde a su edad. Sin embargo en aquellos

donde la adquisición de nutrientes no les fue factible se comenzaron a presentar problemas como: trastornos de ansiedad, déficit de atención y cognitivo. (17)

Según los resultados de Narvaez en las investigaciones comparativas revisadas, existen diferencias entre los neonatos prematuros y neonatos nacidos a término que son evidentes con relación al desarrollo, además, defienden la necesidad de fomentar el desarrollo desde las propias unidades de cuidados intensivos mediante el estímulo afectivo a estos recién nacidos con riesgo potencial para el desarrollo futuro.(16) En este sentido, otros autores apoyan la idea de una estimulación prenatal temprana,(49, 50) que permita desarrollar acciones basadas en los estímulos, el vínculo afectivo y un adecuado estado nutricional de la madre previo al embarazo e inclusive durante la lactancia materna.

De acuerdo a los diversos trabajos revisados y en concordancia con lo planteado por los diferentes autores, se puede afirmar que la prematuridad constituye un riesgo potencial para las desviaciones del desarrollo normal del sistema nervioso, sobre todo cuando se asocia a bajo peso al nacer, siendo el prematuro muy bajo peso y el extremo bajo peso, el de mayor vulnerabilidad. Las alteraciones del neurodesarrollo postnatal pueden presentarse a corto, mediano o largo plazo, de acuerdo con los cambios que caracterizan la maduración nerviosa. La inmadurez predispone a hipoxia neonatal, hemorragias u otras complicaciones perinatales, que ocasionan lesiones, cuyas secuelas ensombrecen el pronóstico para el neurodesarrollo futuro de estos niños.

Los autores del presente trabajo consideran que aun cuando el desarrollo está regido por los factores genéticos, la influencia de la epigenética influye decisivamente en la expresión de los mismos. Sobre la base de este argumento la prevención constituye un pilar fundamental para garantizar una adecuada atención al riesgo antes y durante la gestación, modificar estilos de vida, compensar estados de salud previos, entre otras múltiples acciones. La prematuridad constituye un problema de salud de causa multifactorial, hecho que hace más difícil su control.

## CONCLUSIONES

El desarrollo del sistema nervioso es un proceso gradual y complejo que comienza desde etapas tempranas y culmina en la segunda década de la vida. Se caracteriza prenatalmente por una intensa proliferación celular, el establecimiento de las primeras sinapsis y el comienzo de la mielinización desde finales del embarazo. El desarrollo fetal está regido por la genética e influenciado por las determinantes maternas, fetales o placentarias que en condiciones adversas tienen repercusión sobre el crecimiento intrauterino. La prematuridad y el bajo peso constituyen un potencial riesgo para el neurodesarrollo normal, describiéndose un amplio espectro de alteraciones que pueden estar presentes a corto o largo plazo en la vida de un individuo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Período fetal: desde la novena semana hasta el nacimiento* En: Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG, editors. *Embriología clínica*. 11na. ed. Madrid: Barcelona: Elsevier; 2020.p. 95-106
2. Carlson BM. *Período fetal y nacimiento*. En: Carlson BM, editor. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 6ta. ed. Madrid: Barcelona: Elsevier; 2014. p. 435-51
3. OMS [Internet]. Ginebra: OMS; 2016. *Nacimientos prematuros*. [Actualizado Abr 2017; citado 12 sept 2019] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>
4. Gómez Mendoza C, Ruiz Álvarez P, Garrido Bosze I, Rodríguez Calvo MD. *Bajo peso al nacer, una problemática actual*. AMC [Internet]. 2018 [citado 2020 Oct 12]; 22(4):408-416. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552018000400408&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000400408&lng=es).
5. Denson LA, McDonald SA, Das A, Schendel DE, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. *Early Elevation in Interleukin-6 is Associated with Reduced Growth in Extremely Low Birth Weight Infants*. *Rev. Am J Perinatol*. [Internet]. 2017 [citado 10 de mayo de 2020]; 34(3):240-247 Disponible en: doi: 10.1055/s-0036-1585419
6. Castro Delgado O, Salas Delgado I, Acosta Argoty F, Delgado Noguera M, Calvache JA. *Muy bajo y extremo bajo peso al nacer*. *Revista Pediatría* [Internet]. 2016 [citado 2020 sept 12]; 49(1): 23-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.02.002>
7. Gómez Andrés D, Pulido Valdeolivas I, Fiz Pérez L. *Desarrollo neurológico normal del niño*. *Pediatría Integral* [Internet]. 2015 [citado 10 de agosto de 2020]; 19(9):641-7. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix09/07/n9-640e1-e7>
8. Comité de Crecimiento y Desarrollo. *Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica*. *Archivo Argentino Pediatría* [Internet]. 2017 jun [citado 12 de agosto de 2020]; 115(3): 304-304. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1038375>
9. Jibaja Vargas JF. *Secuelas del neurodesarrollo en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos dados de alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital gineco-obstétrico Nueva Aurora, en el año 2017* [Tesis]. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2018 [citado 19 Mayo 2020]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/14767>
10. Quispe Ríos JR, Távara Valladolid LB. *Prematuridad, bajo peso al nacer y lactancia materna no exclusiva como factores de riesgo para bajo rendimiento académico en preescolares*. *Acta Médica Orreguiana Hampi Runa* [Internet]. 2018 [citado 22 Febrero 2020]; 28 (2): 59-68. Disponible en: <http://journal.upao.edu.pe/HAMPIRUNA/article/view/1180>
11. Martínez - Morga M, Martínez S. *Brain development and plasticity*. *Rev Neurol* [Internet]. 2016 [citado 22 Febrero 2020]; 2016; 62 (Suppl 1): 3-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922956/>
12. Silbereis JC, Pochareddy, Ying Zhu S, Li M, Sestan N, *The Cellular and Molecular Landscapes of the Developing Human Central Nervous System*. *Neuron* [Internet]. 2016 Ene [citado 27 Mayo 2020]; 89(2): 248-268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4959909/>
13. Paraiso Luna J. *Papel del sistema endocannabinoide en la diferenciación neural de células troncales embrionarias y en la reprogramación celular* [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2019. [citado 27 Mayo 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=248702>
14. Hadders-Algra M. *Early human brain development: Starring the subplate*. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet] 2018 [Citado 27 Mayo 2020]; 92: 276-290. Disponible en: Doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.06.017.
15. Agirman G, Broix L, Nguyen L. *Cerebral cortex development: an outside-in perspective* [Internet]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 591 (24): 3978 - 3992. Disponible en: doi: 10.1002/1873-3468.12924.
16. Narváez Moscoso EM. *Influencia del vínculo afectivo en el neurodesarrollo y desarrollo emocional de neonatos prematuros o con bajo peso al nacer*. [Tesis]. Palma, España: Universitat de les Illes Balears; 2017 [citado 27 Mayo 2020]. Disponible en: [https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/146680/tfm\\_2016-17\\_MPIN\\_enm362\\_1164.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/146680/tfm_2016-17_MPIN_enm362_1164.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
17. Luna Hernández JA, Hernández Arteaga I, Rojas Zapata AF, Cadena Chala MC. *Estado nutricional y neurodesarrollo en la primera infancia*. *Rev Cubana Salud Pública*; [Internet]. 2018; [citado 22 agosto 2020]; 44(4):169185. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086434662018000400169&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662018000400169&lng=es)
18. Ochoa Fleites CA, Turcios Hernández Y, Ochoa Garay RA. *Factores de riesgo maternos asociados a recién nacidos de término pequeños para la edad gestacional*. *Rev Med Honduras* [Internet]. 2017 [citado 26 mayo 2020]; 85 (4): 87 - 91. Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=](https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=)
19. García Lino CI. *Factores de Riesgos asociados al bajo peso al nacer en el servicio de neonatología Hospital Domingo Olavegoya*. [Tesis]. Huancayo: Universidad Peruana Del Centro; 2019 [Citado 20 Mayo 2020]. Disponible en: <http://repositorio.upecen.edu.pe/handle/UPECEN/195>
20. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J, Novoa López L. *Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes*. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2009 Jun [citado 2020 Oct 22]; 81(2) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312009000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000200008&lng=es).
21. Dupeirón Ramos O, García Velo M, González Ramo L, Cabrera Prado A, Mora Frías MA. *Factores maternos y obstétricos asociados*

- al recién nacido de bajo peso al nacer [Internet]. Pinar del Río: III Congreso de Medicina Familiar; 2019 [citado 21 marzo 2019]. Disponible en: <http://medicinafamiliar2019.sld.cu/index.php/medfamiliar/2019/paper/view/420>
22. Montero Aguilera A, Ferrer Montoya R, Paz Delfin D, Pérez Dajaruch M, Díaz Fonseca Y. Riesgos maternos asociados a la prematuridad. *Multimed [Internet]*. 2019 [citado 12 Oct 2020]; 23(5): 1155-1173. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182019000501155&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000501155&lng=es).
23. Arosemena Viteri EM. Factores relacionados con sepsis neonatal en prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos [Tesis Doctoral]. Universidad de Guayaquil: Facultad de Ciencias Médicas; 2019 [citado 13 octubre 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/43110>
24. Angulo De La Cruz SV. Factores asociados a sepsis neonatal temprana en neonatos prematuros en el HNHU, 2019 [Tesis]. Universidad nacional Federico Villareal; 2020 [citado 13 octubre 2020] Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/4291>
25. García-Hermida MI, García-Remírez CG, García-Ríos CA. Comportamiento clínico epidemiológico de gestantes adolescentes con hipertensión arterial. *Rev Arch Méd Camagüey [Internet]*. 2020 [citado 2020 Oct 22]; 24(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7571>
26. Briones-Mera AR, Saltarén-Pérez KK, Moreira-Rivas LJ, Chavez-Velasquez JM, Cevallos-Rosales, JP, Pacheco-Moreira, MW. Recién nacidos prematuros de bajo peso. Seguimientos necesarios. *Polo del Conocimiento: Revista científico - profesional [Internet]*. 2019 [citado 30 mayo 2020]; 4(1): 195-222. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7164426>
27. Ceriani Cernadas JM. Las causas principales de la prematuridad y los muy frecuentes trastornos que ocasionan. *Rev Arch Argent Pediatr [Internet]*. 2019 [citado 30 mayo 2020]; 117(4):210-211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.210>
28. Aznárez Ibañez A. Análisis y prevención de los Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal. Universidad Pública de Navarra; 2019 [citado 13 octubre 2020] Disponible en: <https://academica-e.unavarra.es/bitstream/handle/2454/33335>
29. Martínez Borraro JG, González-Garrido AA, Gutiérrez Padilla JA, Gómez-Velázquez FR. Detección precoz de alteraciones neurofisiológicas asociadas con la exposición prenatal a drogas de abuso. *Anuario de investigación en adicciones [Internet]*. 2010 [citado 30 mayo 2020]; 11(1): [aprox. 25 p.]. Disponible en: <http://www.ineuro.cucba.udg.mx/>
30. Vargas Hernández J, Morales Montero MA. Efectividad en la ganancia de peso de los recién nacidos pretérmino, menores de 37 semanas con peso menor de 1500 gramos, expuestos a nutrición parenteral en unidades de cuidado intensivo neonatal, 2018. [Tesis]. Costa Rica: Ciudad Universitaria Rodrigo Facio; 2019 [citado 19 sept 2020]. Disponible en: <http://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/80286>
31. Oliveros M, Chirinos J. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. Pronóstico y desarrollo a largo plazo. *Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia [Internet]*. 2008 [citado 30 sept 2020]; 54(1):7-10. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1056>
32. DuráTravé T, San Martín García IS, Gallinas Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berra de Zubiri S. Crecimiento recuperador y factores asociados en niños de muy bajo peso al nacer. *Anales de Pediatría [Internet]* 2020 [citado 10 Oct 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.06.017>
33. Comité Nacional de Endocrinología. Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica. *Arch Argent Pediatr [Internet]*. 2017; 115 (3): 63-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s63>
34. Schonhaut L, Pérez M, Schonstedt M, Armijo I, Delgado I, Cordero M et al. Prematuros moderados y tardíos, un grupo de riesgo de menor desarrollo cognitivo en los primeros años de vida. *Rev. chil. pediatr. [Internet]*. 2012 Ago [citado 2020 sept 23]; 83(4): 359-365. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000400006>.
35. Cordero Gonzalez G. Estrategias de ventilación a favor de la neuroprotección: ¿qué podemos hacer? *Perinatología y Reproducción Humana. [Internet]*. 2016 [citado 2020 sept 23]; 30(3):130-137. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2016.10.006>
36. Fernández Sierra C, Matzumura Kasano J, Gutiérrez Crespo H, Zamudio Eslava L, Melgarejo García G. Secuelas del neurodesarrollo de recién nacidos prematuros de extremadamente bajo peso y de muy bajo peso a los dos años de edad, egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2009-2014. *Horiz. Med. [Internet]*. 2017 Abr [citado 2020 Oct 2]; 17(2):6-13. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2017000200002&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000200002&lng=es).
37. Narberhaus A, Segarra D. NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEURODEVELOPMENTAL DEFICIENCIES IN PREMATURITY. *Anales De Psicología. [Internet]*. 2004 [citado 2020 Oct 2]; 20(2): 317-326. Disponible en: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/27511>
38. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very low birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Developmental Medicine & Child Neurology [Internet]*. 2018 [citado 10 Oct 2020]; 60(4): 342-355. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.13675>
39. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2015 [citado 20 Mayo 2020]; 46 (4): 398-404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683973/>
40. Castro Romero CS. Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino atendidos en el Hospital Mariana de Jesús [Tesis].

- Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas; 2018 [citado el 2 de Octubre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30484>
41. Ceriani Cernadas JM. Prematuros tardíos, un creciente desafío a corto y largo plazo. Arch. argent. Pediatr [Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2020]; 113(6): 482-484. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-838130>
42. Herrera, María Inés (2018). El seguimiento del desarrollo neurocognitivo de los prematuros tardíos. Un creciente reto para la neuropsicología del desarrollo. X Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XXV Jornadas de Investigación XIV Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires. Disponible en: <https://www.aacademica.org/000-122/317>
43. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2018 Ap [citado 10 Octubre 2020]; 60(4): 342-355. Disponible en: Doi: 10.1111/dmcn.13675.
44. Castanys-Muñoz E, 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 [Internet]. 2017 Agost [citado 10 Octubre 2020]; 106(8): 1230-1238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382722/>
45. Cartwright RD., Crowther CA., Anderson PJ, Harding JE, Doyle L, McKinlay CJD. Association of Fetal Growth Restriction With Neurocognitive Function After Repeated Antenatal Betamethasone Treatment vs Placebo: Secondary Analysis of the ACTORDS Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open [Internet] 2019 [citado 20 Mayo 2020]; 2(2): e187636. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/quire.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=30707225&dopt=Abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/quire.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=30707225&dopt=Abstract)
46. Menéndez Maissonave CB, Herrera MI. El nacimiento pretérmino y su impacto en el desarrollo infantil. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, 2019 [citado 27 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.aacademica.org/000-111/737>
47. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. Nutrients [Internet] 2019 Agosto [citado 20 Mayo 2020]; 11(9): 2029. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770288/>
48. Chee YY, Wong RMS, Wong MSC, Tso WWY, Wong WHS, Lee SL. Changes in Mortality and Cerebral Palsy in Extremely Low-Birth-Weight Infants in a Tertiary Center in Hong Kong. Global Pediatric Health [Internet]. 2020 Ene [citado 20 Mayo 2020]; 7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977223/>
49. Escalona Aguilera JR, Díaz Rojas P, Piriz Assa AR, Rodríguez Ramírez RE, Hernández Pupo A. Evaluación de un programa sobre estimulación temprana en el bajo peso al nacer. CCM [Internet] 2019 [citado 28 Marzo 2020]; 23(2): 495-511. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812019000200495&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000200495&lng=es).
50. Hechavarría González L, Cruz Dorrego Uvegna A, Hernández Calzadilla MA, López García M. Protocolo de atención temprana a los neonatos con neurodesarrollo de alto riesgo. Correo Científico Médico de Holguín [Internet]. 2018; [citado 22 Febrero 2020]; 22(1): 137-154. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812018000100012&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812018000100012&lng=es)

**Dirección para la correspondencia:** Luis Enrique Jiménez Franco

**Correo electrónico:** luis940@nauta.cu