

Asociación entre morbilidad neonatal y desarrollo en pretérminos a la edad escolar

Dres. Miguel Martell¹, Marisa Burgueño², Graciela Arbón³, Marina Weinberger⁴, Cecilia Balbi⁴, Alicia Munyo⁵, Leonora Martinotti⁶, Silvio Murillo⁶, Ruth Keshishian⁴, Andrés Pomi⁴, Rafael Alonso⁷

Resumen

El objetivo del presente trabajo es estudiar la asociación entre la morbilidad en neonatos nacidos con un peso menor de 1,250 gramos que requirieron cuidado intensivo neonatal y la capacidad cognitiva a la edad escolar.

Material y método: es un estudio prospectivo de reconstrucción de cohortes en una muestra de 18 neonatos cuyo peso al nacimiento fue menor de 1,250 gramos. Se comparan con un grupo control de niños nacidos de término y peso adecuado, apareados por medio socioeconómico. Durante la internación neonatal se registró la morbilidad y la gravedad neonatal evaluada por el SNAP y NTISS que se realizó al ingreso y semanalmente hasta el alta. Se realizaron dos evaluaciones posnatales: una en el período preescolar, entre los tres y cuatro años, y la otra en edad escolar, entre ocho y nueve años. En la primera evaluación se valoró el desarrollo con la escala de Denver y un sistema de atributos que mide el estado de salud del niño (MASH). A la edad escolar se usó la escala de WISC-III para medir la capacidad cognitiva. En ambos controles se evaluó el crecimiento a través del peso, talla y perímetro craneano. La asociación entre el número de morbilidades y la escala cognitiva se estudió usando una regresión lineal simple.

Resultados: el promedio de la capacidad cognitiva (CIG) fue de $87,5 \pm 14,3$ en el grupo de pretérmino y de $104,3 \pm 12,18$ para el grupo control. Esta diferencia fue significativa ($p < 0,003$). La morbilidad más frecuente fue la sepsis (47,8%). Se encontró que cada morbilidad disminuye el puntaje cognitivo en 10 puntos (IC entre 5 y 14), con un coeficiente de determinación $r^2 = 0,60$ ($p < 0,05$). Los niños que tuvieron tres o más morbilidades presentaron retardo severo. La gravedad de éstos fue significativamente mayor entre las tres y cuatro semanas y el crecimiento menor que los que tuvieron evolución normal.

Conclusiones: estos resultados muestran la contribución de las complicaciones neonatales en la unidad de terapia intensiva con las alteraciones del desarrollo en la edad escolar. Se deben extremar los cuidados de estos niños para evitar las complicaciones, especialmente la infección. El cuidado neonatal implica una gran responsabilidad de las personas que se encargan del cuidado directo y de los que mantienen la infraestructura. Cada complicación en la unidad de cuidados intensivos disminuirá entre 5 y 10 puntos la capacidad cognitiva.

Palabras clave: RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO
PREMATURO
MORBILIDAD
DESARROLLO INFANTIL
COGNICIÓN

1. Profesor de Neonatología.
2. Licenciado en Psicología.
3. Auxiliar de enfermería CUP.
4. Pediatra.
5. Fonoaudióloga.

6. Oftalmólogo
7. Departamento de Biofísica.

Fecha recibido: 27 de octubre de 2006.

Fecha aprobado: 15 de mayo de 2007.

Summary

The aim of the study is the relationship between the morbidity of very low birthweight newborns which required neonatal intensive care and their cognitive abilities during school.

Material and method: *this is a prospective cohort reconstruction study with a sample of 18 newborns whose birthweight was lower than 1.250 g. It was compared with a control group (term newborns with adequate birthweight), paired by their socioeconomic status.*

During the neonatal period in the intensive care unit morbidity and neonatal severity were assessed using SNAP and NTISS from the first day with weekly controls, until delivery day. Two postnatal evaluations were done: pre-school assessment (between 3 and 4 years old) and at school age (between 8 and 9 years old). In the first evaluation the Denver scale was used to evaluate their neurodevelopment. A health classification system which can detect the health state of a child (MASH) was also used. During school-age the WISC-III scale which evaluates cognitive abilities was applied. In both periods weight, height and cranial perimeter were measured. The relationship between the number of pathologies and cognitive scale was studied with a linear regression.

Results: *the average cognitive capacity (CIG) was $87,5 \pm 14,3$ in the preterm group and $104,3 \pm 12,18$ in the control group, showing a significant difference ($p < 0,003$). The most frequent pathology was sepsis (47,8%). Pathology decreases cognitive score in 10 points (CI 95% = between 5 and 14), with a determinant coefficient: $r^2 = 0,60$ ($p < 0,05$). Children who had three or more diseases developed severe neurodevelopment retardation. The severity of illness was significantly higher between 3 and 4 weeks of life.*

Conclusions: *we found a significant relationship between neonatal complications and school outcomes in very low birth weight (< 1.250 g). The newborn care in the intensive care units must aim at avoiding these complications, especially infectious diseases. Neonatal care implies a big responsibility for those who are in charge of the infrastructure and supervision of the well-functioning of the units. Health carers should bare in mind that every complication will affect between 5 and 14 points the cognitive capacity at school.*

Key words: INFANT, VERY LOW BIRTH WEIGHT
INFANT, PREMATURE
MORBIDITY
CHILD DEVELOPMENT
COGNITION

Introducción

La sobrevivencia de los recién nacidos con muy bajo peso ha aumentado en las dos últimas décadas, sin embargo la prevalencia de secuelas continúa siendo alta, entre 15% y 20% para las graves y 50%-70% para alteraciones cognitivas^(1,2). Esto se explicaría porque el aumento de la sobrevivencia ha tenido más impacto en aquellos nacidos con muy bajo peso (menores de 750 gramos) y muy inmaduros que aún tienen una alta morbilidad neonatal que genera importantes secuelas. Los nacidos con mayor peso sobreviven más pero con mucho menos complicaciones neonatales y tienen menos frecuencia de lesiones en la edad escolar⁽³⁾. En los estudios de seguimiento de los nacidos con muy bajo peso, habitualmente se describen las lesiones encontradas en diferentes edades y se menciona la morbilidad como factor de riesgo^(4,5). Schmidt⁽⁶⁾ ha encontrado en nacidos con menos de 1.000 gramos que las morbilidades llamadas mayores como la broncodisplasia, la retinopatía, la hemorragia intraventricular y/o la leucomalasia, aumentan el riesgo de las alteraciones del desarrollo independiente de la edad gestacional y del peso al nacer. Cada una de ellas contribuye en forma similar e independiente una de la otra en la generación de lesiones. Este autor desarrolla un modelo de regresión logística que le permite predecir el estado del niño a los 18 meses de acuerdo al número de morbilidades en la etapa neonatal. Cada una de estas morbilidades aumentan alrededor de un 20% la posibilidad de muerte, parálisis cerebral, déficit cognitivo, y/o severa ceguera a la edad de 18 meses. A estas morbilidades mayores se ha agregado la sepsis no asociada a meningitis o enterocolitis que aumenta 1,5 (IC= 1,2-1,9) veces los trastornos del desarrollo a los 18 meses^(7,8). McGrath⁽⁸⁾ encuentra un aumento del déficit cognitivo a la edad escolar en grupos de diferente peso al nacer cuando tienen un número mayor de morbilidades. Gerry Taylor⁽⁹⁾ encuentra que las complicaciones individuales del neonato que predicen mejor la evolución a la edad escolar son: la ultrasonografía con anomalías severas, la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante y la apnea. Los trabajos de Schmidt, McGrath y Gerry Taylor^(6,8,9) donde se definen morbilidades específicas que producen lesiones que se pueden cuantificar han sido estimulantes para identificar las morbilidades y planificar los cuidados. Hay experiencias que han sido positivas para mejorar la atención del neonato cuando no se puede evitar el parto prematuro, como han sido la administración de esteroides a la madre para la inducción de la maduración pulmonar⁽¹⁰⁾; la administración de indometacina para prevenir la hemorragia intraventricular⁽¹¹⁾; estableciendo políticas estrictas de los niveles de saturación para evitar la hipo-

xia y la hiperoxia para prevenir la retinopatía⁽¹²⁾ y la prevención de infecciones⁽¹³⁾ que aún se está lejos de bajar la tasa de las mismas. Las unidades de cuidado intensivo deberían analizar las morbilidades para establecer estrategias estrictas de cuidado y mejorar el estado de salud de los niños que sobreviven.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la asociación entre morbilidades en el cuidado intensivo neonatal y el neurodesarrollo especialmente cognitivo a la edad escolar evaluado con la escala de WISC-III en un grupo de neonatos que pesaron menos de 1.250 gramos al nacer.

Material y método

Es un estudio prospectivo de reconstrucción de cohorte⁽¹⁴⁾ donde los niños se evaluaron desde el nacimiento hasta el alta y luego en dos oportunidades, una en la etapa preescolar, entre 3 y 4 años, y la otra en la etapa escolar entre 8 y 9 años. Se evaluaron 20 niños con un peso al nacer menor de 1.250 g (rango: 750-1250 g) que ingresaron a una unidad de cuidado intensivo neonatal (Centro Uruguayo de Perinatología) entre julio de 1996 y agosto de 1997. Para el seguimiento se seleccionaron al azar uno de cada tres sobrevivientes de ingresos consecutivos. El número de sobrevivientes fue de 60 y la letalidad en ese período, para ese grupo de peso, fue del 31,4% (28/88). Si el niño seleccionado tenía alguna malformación congénita o síndrome congénito mayor se rechazaba y se elegía el siguiente. La razón de no seguir a todos los sobrevivientes fue por falta de recursos para la evaluación adecuada de los mismos. En todos los casos se informó a los padres la causa del seguimiento y todos aceptaron colaborar. De los 20 niños seleccionados y evaluados entre los 3 y 4 años, sólo dos no pudieron ser controlados a los 8-9 años, uno porque reside en otro país y el otro por estar en psicoterapia y no interferir con la terapéutica. Al nacimiento se evaluó la vitalidad por el puntaje de Apgar, la edad gestacional y el peso. La edad gestacional se obtuvo a partir de la fecha de la última menstruación y si ésta era desconocida se estimaba con el método de Ballard⁽¹⁵⁾. Cuatro fueron de bajo peso para la edad gestacional ($z < 2$ DE). Para evaluar el crecimiento fetal (peso, talla y perímetro craneano) se usó la tabla de Usher⁽¹⁶⁾. La evaluación del crecimiento durante la internación se realizó con la misma tabla de referencia hasta las 40 semanas y se expresó en puntaje de desvío estándar (puntaje z). Además, se determinó el incremento de peso por kilo y por día para evaluar la velocidad crecimiento. Para evaluar la gravedad se usó el puntaje de CRIB, el NTISS y el SNAP⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. El NTISS y el SNAP se realizaron al ingreso y luego todas las se-

manas hasta el alta⁽²⁰⁾ del cuidado intensivo. En ambos se determinó el error interobservador. El puntaje fue realizado separadamente por dos médicos de la unidad entrenados para realizar esta evaluación. Con un 95% de confianza, el error estuvo entre -4 y +4 para el SNAP y entre -3 y +3 para el NTISS.

Definición de morbilidad: se definió como BDP el uso suplementario de oxígeno por más de 28 días a partir del nacimiento⁽²¹⁾. Se consideró enterocolitis necrotizante (NEC) cuando estaba en la etapa II A o más alta de la clasificación de Bell's⁽²²⁾. En todos los neonatos se realizó una ecografía trasfontanelar a los 3, 7 y 28 días. La hemorragia intraventricular (HIV) era clasificada de acuerdo a lo descrito por Papile⁽²³⁾. La retinopatía se diagnosticó por oftalmólogo en el fondo de ojo que se realizó semanalmente y se siguió la clasificación del comité internacional⁽²⁴⁾. Se definió como sepsis tardía aquellos neonatos que tuvieron un hemocultivo positivo después del tercer día de vida y recibieron antibióticos entre 7 y 10 días. Se consideró hiperbilirrubinemia cuando tenía una cifra mayor de 12 mg/100 ml en la primera semana, hipernatremia cuando el sodio era mayor de 150 mEq/litro e hipoglucemia cuando se tenía un valor de glucosa menor de 30 mg/100 ml. Se definió como apnea el cese de la respiración por un período de 20 segundos o más asociado con caída de la saturación a cifras menores de 80% y bradicardia. En cada niño se sumó el número de morbilidades.

Después del alta fueron controlados por pediatras del Ministerio de Salud Pública y de Asignaciones Familiares, quienes evaluaron el crecimiento, desarrollo y control de las morbilidades. En todos se registró el inicio de la marcha. Para esto se advertía a los padres la fecha en la que el niño daba el primer paso sin ayuda. El control de crecimiento y desarrollo para el seguimiento se realizó en dos oportunidades en la etapa preescolar entre los tres y cuatro años y a la edad escolar entre los 8 y 9 años

Evaluación preescolar

El crecimiento se evaluó a través del peso, la talla y el perímetro craneano. Los valores se expresan en unidades de desvío estándar. Se tomó como población de referencia los datos publicados por el NCHS⁽²⁵⁾ para peso y talla y de Roche⁽²⁶⁾ para el perímetro craneano. Para desarrollo se usó la escala de Denver⁽²⁷⁾ y un sistema que mide atributos del estado de salud (MAHS) descrito por Feeny⁽²⁸⁾ y modificado por Saigal⁽²⁹⁾. Los atributos considerados son: sensoriales (visión, oído y lenguaje) movilidad, emoción, cognitivos, de autocuidado, dolor, comportamiento y salud general. Esta información se obtuvo por observación del niño e interrogatorio a los padres y se realizó en el domicilio.

Evaluación a la edad escolar

Para el crecimiento se usaron los mismos parámetros que en la evaluación preescolar: peso talla y perímetro craneano. Para evaluar la capacidad cognitiva se aplicó la escala de WISC-III⁽³⁰⁾. Esta consta de la aplicación de 10 subtests (el promedio de cada uno es 10) cada uno de los cuales mide facetas diferentes de la inteligencia. Están organizados en dos subgrupos: los verbales y los preceptuales o de ejecución. El desempeño del niño en estos diversos subtests arroja tres puntajes compuestos: CIV (comprensión verbal), CIE (ejecutivo: organización perceptual motora) y CIG (escala completa: es la combinación de los puntajes verbal y ejecutivo). El promedio de cada CI es de 100 con un desvío estándar de 15. A todos los niños, además de un examen clínico, para evaluar la condición de salud, especialmente respiratoria y neuromuscular, se les efectuó un audiograma y un examen oftalmológico. La hipoacusia se clasificó en leve, moderada, severa y profunda cuando estaba por debajo de 20, 45, 75 y 90 decibelios respectivamente. Para los niños con déficit severo se usó la batería sonora*. En el examen oftalmológico se evaluó la agudeza visual con la cartilla de Snellen con y sin corrección, refracción, motilidad ocular intrínseca y extrínseca, además de fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta.

La actuación escolar se evaluó por la necesidad de ayuda o repetición del año. Se realizó con interrogatorio a los padres y confirmación con la escuela. La hiperactividad se evaluó por el examen físico y por el interrogatorio a padres y maestros. Con respecto al desarrollo y al comportamiento social se clasificaron en tres grupos. Grupo I: desarrollo normal, con un puntaje de WISC-III mayor de 90, escolaridad normal. Grupo II: retardo moderado, aquellos niños que presentan lesiones que no interfieren con el desarrollo de la vida cotidiana (moderado déficit neurológico, visual o auditivo, déficit progresivo en el aprendizaje escolar y/o con un puntaje en la prueba cognitiva entre 70 y 90). Grupo III: retardo severo, aquellos niños que tenían lesiones que interferían con el desarrollo de la vida normal (parálisis cerebral, déficit sensorial severo y/o capacidad cognitiva por debajo de 70 o imposible de evaluar). Se registró el nivel de educación y ocupación de la madre y el padre. Las condiciones socioeconómicas se mantuvieron con muy poco cambio durante el período de observación

Se usó como grupo control un grupo de niños nacidos de término, apareado por edad, trabajo y escolaridad de los padres.

* Prueba que se realiza en la policlínica de Fonoaudiología del Centro Hospitalario Pereira Rossell en sustitución del audiograma en los niños con retardo severo

Estadística

Para los datos cuantitativos se usó el promedio como medida de resumen central y el desvío estándar como medidas de dispersión. En las distribuciones simétricas para comparar los promedios se usó la prueba de "t". Cuando se compararon más de dos grupos se realizó un análisis de varianza (ANOVA). En las asimétricas se efectuó la prueba de Mann-Whitney, para una o dos colas según la hipótesis planteada. Para estudiar la asociación del puntaje global de la prueba de WISC-III con el número de morbilidades se usó el coeficiente de regresión de Pearson. Se tomó como variable independiente el número de morbilidades y variable dependiente el puntaje cognitivo. Para la asociación de las variables cualitativas se usó la prueba de chi cuadrado o de Fisher según el número de casos. Se tomó como nivel de significación un error alfa del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Morbilidad

Las morbilidades se detallan en la tabla 1. La complicación más frecuente fue la sepsis tardía que se presentó en 11 de 18 neonatos (47,8%), con mayor incidencia entre 10 y 21 días, seguida de la broncodisplasia, ocho en 18 (34%), apneas y enterocolitis en cuatro de 18 (17,4%), hiperbilirrubinemia, hipernatremia, e hipoglucemia dos casos de cada una (8,7%) y retinopatía en un caso (4,3%).

El número de morbilidades por niño se describe en la tabla 2. La mayoría de los niños (72%) tuvieron dos o más.

Edad al control

El promedio de edad en el grupo de pretérmino fue de 8 años y 6 meses con un rango entre 8 y 10 años. Para el grupo control la edad promedio fue de 8 años y 8 meses, con el mismo rango de edad. En ambos grupos todos tuvieron la oportunidad de cursar, por lo menos, dos años de escuela.

Evaluación cognitiva a la edad escolar

El puntaje de la escala de WISC-III fue significativamente más bajo en el grupo de pretérmino ($p \leq 0,003$) (figura 1). Para el CIG fue de $87,5 \pm 14,3$, para el CIV fue de $88,4 \pm 16,95$ y para el CIE fue de $87,5 \pm 14,8$. Para el grupo control el CIG fue de $104,3 \pm 12,18$ el CIV fue de $105,3 \pm 13,43$ y el CIE fue de $104,3 \pm 12,8$. La diferencia del promedio del CIG entre los grupos fue de 20 ± 5 . La diferencia entre ambos grupos disminuyó a -14 ± 5 puntos ($-0,93$ de DE) cuando en el grupo de pretérmino se excluyeron los niños con puntaje menor de 70. Cuando

Tabla 1. Complicaciones en la etapa neonatal

Complicación	Número	Porcentaje
Infección	11	47,8
Broncodisplasia	8	34,7
Apnea	4	17,4
Enterocolitis	4	17,4
Hemorragia intraventricular	2	8,7
Hiperbilirrubinemia	2	8,7
Hipernatremia	2	8,7
Hipoglucemia	2	8,7
Retinopatía	1	4,3

Tabla 2. Número de complicaciones por niño.

Nº de morbilidades	Nº de niños	Porcentaje
0	3	16,6
1	2	11,4
2	6	33,3
3	5	27,7
4	1	5,5
5	1	5,5

Tabla 3. Diferencia del puntaje cognitivo entre prematuros y controles descritos en la literatura.

Autor	n	Prematuro-Puntaje	Controles-puntaje	Diferencia. Intervalo de confianza de 95%
Andersen ⁽³³⁾	258/220	95,5	104,9	-9,4 (-12,1 a -6,7)
Bhutta (meta-* analisis) ⁽³⁴⁾	1556/1720	91,9*	102,2*	-10,9 (-9,2 a -12,5)
McGrath M,Sullivan ⁽⁸⁾	48/37	92,8	103,9	-11,1 (-10 a -20)
Hack ⁽⁴³⁾	219/183	87,7	99,8	-12,1
Actual	18/18	83,4	105,3	-20,8 (-31,5 a -10,1)
Actual **	14/18	91,3	105,3	-14 (-6 a -22)

* Media ponderada.

** No se consideran los que tienen un puntaje menor de 70.

se agruparon por los intervalos de la escala se encontró en el grupo de pretérmino que nueve niños (50%) tenían un puntaje de 90 o más, mientras que en el grupo control 89% estaban por encima de 90. El puntaje de los subíndices es más bajo en el grupo de prematuros y tiene una variabilidad mayor que en el grupo control. El coeficiente de variabilidad fue de 39,6 en los prematuros y de 20,1 en los controles: esta diferencia fue significativa ($p=0,004$).

Desarrollo a la edad escolar

Grupo I: desarrollo normal. De los 18 niños evaluados, 9 (50%) tuvieron un rendimiento escolar normal a pesar de que dos presentaron hipoacusia, uno severa y otro moderada y el promedio del CIG fue de 99,0. Este grupo tuvo una morbilidad neonatal menor que los otros dos grupos: la mediana de las complicaciones fue de 1 (figura 3). Grupo II: retardo moderado. Cinco (28%) presentaron

déficit progresivo en el aprendizaje escolar, repitiendo una o dos veces el grado incluso con ayuda. La mediana del CIG fue de 82,0. En tres casos se asoció un síndrome de hiperexcitabilidad. La mediana de complicaciones neonatales fue de 2,5. Grupo III: retardo severo. Cuatro (22%) tenían déficit cognitivo severo (menor de 70) asociado en tres casos a parálisis cerebral y otro caso con hipoacusia bilateral grave y disminución de la visión. La mediana de complicaciones fue de 3,5. Este grupo tuvo un número significativo mayor de complicaciones que el grupo normal y un puntaje de gravedad evaluado por el SNAP y el NTESS mayor ($p<0,05$) en la tercera y cuarta semana que el grupo normal (figura 4).

Repetición del grado escolar. Un niño del grupo normal y cuatro con retardo moderado (35%) repitieron un año escolar en los primeros tres años de ingreso a la escuela. En el grupo control sólo uno (7%) repitió. No se

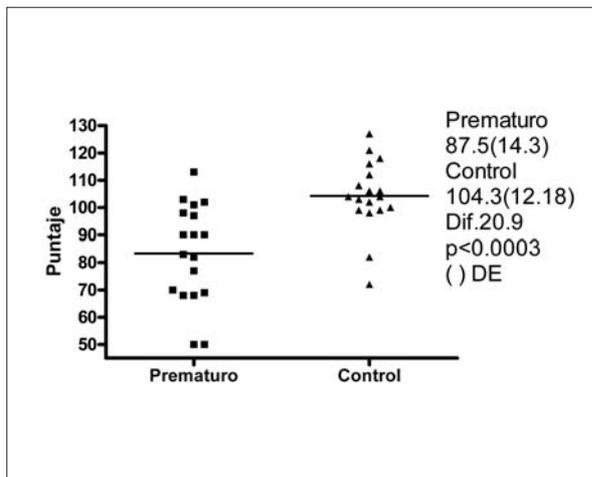


Figura 1. Escala de WISC-III, global (CIG) en prematuros y grupo control. El grupo control presenta un CIG 20,9 más alto que los prematuros ($p < 0,0003$).

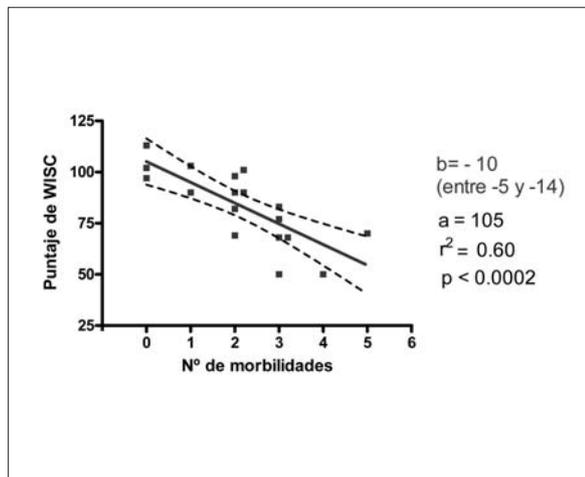


Figura 2. Asociación entre el cociente de inteligencia global (CIG) y las complicaciones en el período neonatal.

consideraron los niños con retardo severo que concurren a escuelas especiales.

Lesiones sensoriales. Se encontró hipoacusia en cuatro niños (22%), grave en dos casos y moderada en otros dos. Cuatro niños presentaron disminución de la agudeza visual, dos miopía y uno un estrabismo. En el grupo control se detectó un solo caso con miopía y otro con estrabismo.

Asociación entre morbilidad neonatal y desarrollo cognitivo. Se encontró una asociación significativa entre el número de morbilidades neonatales y el desarrollo cognitivo en las tres escalas: global, verbal y ejecutiva (figura 2). Cada morbilidad produce un descenso de 10 puntos ($b = -10$) en cualquiera de las tres escalas (IC=95% entre -5 y -14 puntos). La ecuación de regresión es: $y = a + b \cdot x$ ($a = 105$; $b = -10$). Por ejemplo, para dos morbilidades ($x = 2$) se tiene: y (puntaje de la escala) = $105 - 10 \times 2 = 85$. El puntaje del niño que tenga dos morbilidades será de 85 ± 9 . El coeficiente de determinación (r^2) fue de 0,60. Esto significa que los valores de la escala cognitiva en un 60% dependen del número de morbilidades. Esta asociación es significativa ($p < 0,001$).

Peso al nacer. No se encontró diferencia significativa en el peso entre aquellos niños con puntaje de WISC-III mayores y menores de 90. Tampoco hubo correlación entre el peso al nacimiento y el puntaje de WISC-III. Si se encontró una asociación significativa entre el peso al nacer y la susceptibilidad a las infecciones, menor peso, mayor probabilidad de infección ($p < 0,05$).

Edad gestacional. No hubo diferencias en el desarrollo cuando se analizaron en conjunto los de peso adecuado y bajo peso para la edad gestacional. En el grupo de peso adecuado se encontró que la mediana de edad

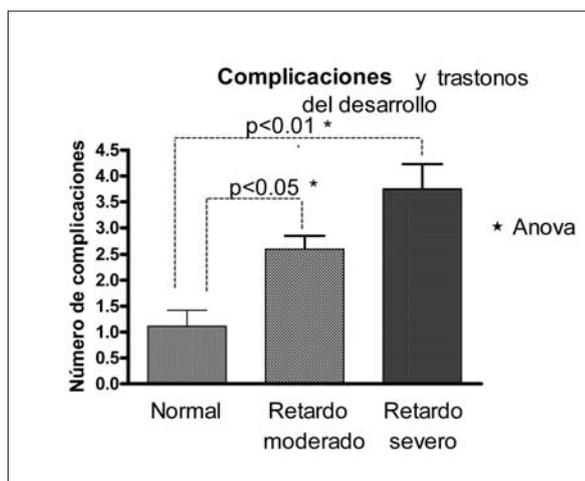


Figura 3. Complicaciones y trastornos de desarrollo. Se observa un aumento significativo del número de complicaciones en los niños con retardos moderado y severo.

gestacional en aquellos que tenían una escala de WISC-III de 90 o más era de 29 semanas y los que tenían un puntaje menor de 90 era de 28 semanas. Esta diferencia fue significativa ($p < 0,05$, 1 cola).

Rotura de membranas. Excepto un neonato del grupo normal que tuvo cuatro días de rotura de membranas, en los restantes fue menor de cuatro horas. No se encontró asociación del tiempo de rotura de membranas con el desarrollo cognitivo. No se obtuvo anatomía patológica de la placenta para el diagnóstico de corioamnionitis.

Puntaje de gravedad. El puntaje de SNAP y de NTISS fueron más altos en la primera semana, luego fueron descendiendo progresivamente en los neonatos

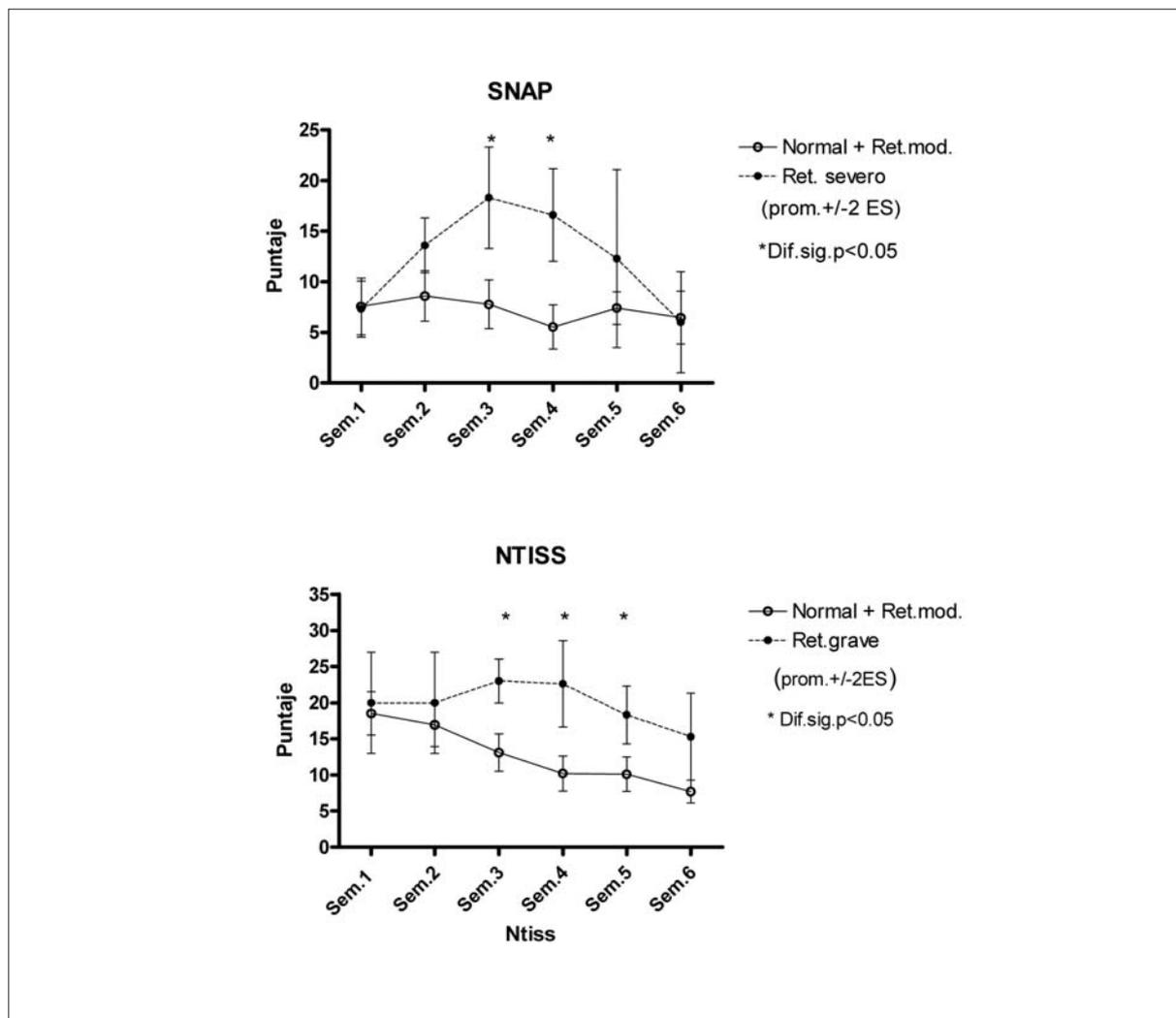


Figura 4. El puntaje de gravedad (SNAP y Ntiss) es mayor en la tercera y cuarta semana de vida en los niños con retardo severo comparados con los retardos moderados o normales.

que tuvieron una evolución normal o un retardo moderado del desarrollo. En aquellos con retardo severo, ambos puntajes fueron significativamente más elevados en la tercera y cuarta semana de vida ($p < 0,01$). No se encontró asociación entre el CRIB y el desarrollo del niño (figura 3).

Crecimiento posneonatal hasta el alta. El descenso inicial de peso, expresado en puntaje “z” fue de $-1,57$ (IC 95% = $-1,08$ a $-2,07$) para los de peso adecuado, para la edad gestacional y de $-0,93$ (IC 95% = $-0,78$ a $-1,58$) en los de bajo peso. Después del descenso inicial de peso el puntaje de desvío en las primeras 5 semanas en el grupo de evolución normal el promedio del puntaje “z” fue de $-2,25 \pm 0,71$ y el incremento de peso fue de 15 g/kg/día (IC95% = $8,8$ - $23,0$). En aquellos que tuvieron más morbilidad el descenso de peso fue mayor, durante el mismo período el puntaje “z” fue de $-3,2 \pm 0,15$ y el incremento

de peso fue más variable, el promedio fue de 13 g/kg/día (IC95% = $2,0$ a 26). **Crecimiento a la edad escolar.** El grupo control fue de mayor peso que el de pretérmino. No hubo diferencias en talla ni en el perímetro craneano.

Predicción del desarrollo escolar y el examen realizado entre los 3 y 4 años. El valor predictivo del examen clínico, el sistema de multiatributos MAHS) y la escala de Denver entre los tres y cuatro años con respecto al desarrollo escolar fue correcto en 16 de 18 niños (exactitud de 91%). Dos niños fueron subevaluados. El comienzo de la marcha en el grupo normal fue a los 12 meses de edad corregida (IC95% = 10 a 14) significativamente más bajo que en el grupo con retardo moderado que fue a los 15 meses y el de retardo severo más de 20 meses.

Morbilidad respiratoria. Once de los 18 niños presentaron cuadros respiratorios frecuentes e intensos, especialmente en los dos primeros años de vida, que requi-

rieron medicación intermitente. No se encontró una asociación significativa entre los cuadros respiratorios y la presencia o ausencia de broncodisplasia pulmonar.

Discusión

El presente trabajo es una reconstrucción de cohortes de niños en edad escolar. Esta metodología implica interrupciones en el seguimiento, demostrando ser útil y sus resultados pueden ser comparables con aquellos en que el seguimiento se hace sin interrupción⁽¹⁴⁾. Se encuentra una asociación significativa entre la morbilidad neonatal y el neurodesarrollo a la edad escolar. La morbilidad neonatal parece ser un buen predictor del desarrollo de los niños en la edad escolar, especialmente de la capacidad cognitiva. Los datos actuales permiten hacer una estimación que por cada morbilidad mayor que presente el neonato tendrá una probabilidad de tener un déficit de la escala de WISC-III de 10 puntos (IC 95% entre 6 y 14) (figura 4). Cuando se estudia el desarrollo global se tiene que el 50% de los niños tienen una evolución normal, que no difiere con el grupo control. El 50% restante tuvieron alteraciones moderadas 28% y graves 22%. A medida que aumenta el número de morbilidades aumenta el porcentaje de lesionados. Estas cifras son similares a las descritas en la literatura^(4,5,8,9,31) para nacidos con 1.000 gramos o menos. El punto de corte en 1.250 gramos habitualmente no se realiza por lo que hace difícil comparar los resultados. Con respecto a los datos locales de Uruguay publicados en un grupo de niños que pesaron 1.500 gramos o menos⁽³²⁾ se tenía que un 61% eran normales, aquí es el 50%, y el número de lesionados graves era de 13%, en el actual es de 22%. El bajo número de casos no permite realizar comparaciones significativas. Con respecto a la evaluación cognitiva, se destaca que la diferencia en la escala de WISC-III entre los prematuros y controles son mayores que las descritas en la literatura como muestra la tabla 3^(33,34). Cuando se excluyen los que tienen un puntaje menor de 70 las diferencias son parecidas a los demás autores. Con respecto a los subíndices tienen un coeficiente de variabilidad similar a los publicados por Saigal⁽³¹⁾. En el estudio actual el coeficiente de variabilidad es de 39% para los pretérminos y 20% para los controles, para Saigal fueron de 37% y 20% respectivamente. Con esta variabilidad es muy difícil tener un perfil de los pretérminos y determinar cuáles son las áreas y las funciones que se comprometen. En el presente trabajo la morbilidad determina en un 60% la escala cognitiva, el resto del porcentaje podría ser explicado por la edad gestacional y otras variables que no se conocen o que no fueron medidas. Se ha descrito⁽³⁵⁾ que factores genéticos (polimorfismo de nucleótido simple) pueden hacer más suscepti-

bles a la parálisis cerebral a los nacidos de pretérmino. Aunque es conocido que la broncodisplasia pulmonar, la retinopatía y las lesiones ecográficas llamadas de injuria cerebral como son: la hemorragia intraventricular grado III y IV, la leucomalacia y la ventriculomegalia son predictores de alteraciones del desarrollo en los niños prematuros, no se tuvo una evaluación cuantitativa hasta que Schmidt⁽⁶⁾ cuantificó el daño de estas tres morbilidades graves. Encuentra que cuando tiene una, dos o tres las probabilidades de daño aumentan a 42%, 62% y 88%, respectivamente. Este efecto es independiente del peso al nacer y la edad gestacional. En el estudio actual no se encontró una asociación entre el peso al nacer con la evolución del desarrollo a la edad escolar, aunque sí se encontró que cuando disminuye el peso al nacimiento aumenta la susceptibilidad a las infecciones ($p < 0,05$). La edad gestacional fue una semana más baja en los niños que tenían un puntaje menor de 90 en la escala global. McGrath⁽⁸⁾ evalúa el desarrollo a la edad escolar en pretérminos con diferentes intervalos de peso al nacer, entre 500 y 2.500 gramos. Agrega a las tres morbilidades descritas por Schmidt, la sepsis con o sin meningitis y la enterocolitis. Encuentra una diferencia significativa de 8 puntos en la escala de WISC-III entre aquellos que no tienen ninguna morbilidad y los que tienen 1 o 2. La diferencia llega hasta 15 puntos si tiene tres o cuatro morbilidades con los que no tienen ninguna. La influencia negativa de la infección en el desarrollo cognitivo es mencionada por varios autores entre los 18 meses y 2 años⁽³⁶⁾ y McGrath a la edad escolar⁽⁸⁾. En nuestro trabajo la sepsis estuvo presente en los 9 niños que tuvieron puntaje menor de 90, cuatro de los cuales presentaron una enterocolitis necrotizante. Esta última es una de la patologías que genera más secuelas especialmente cuando requiere cirugía⁽³⁷⁾. La morbilidad como una causa altamente probable de producir alteraciones del desarrollo que se encuentran ofrece una perspectiva nueva en el potencial de estos niños de pretérmino, ya que si se evita se puede obtener una buena evolución de estos niños y se disminuirá el porcentaje de secuelas. El mecanismo íntimo de cómo actúa la morbilidad para generar lesión no es conocido, aunque existen varias hipótesis. Hay autores⁽³⁸⁾ que atribuyen a la hipoxia y las infecciones pre y posnatales pueden ser el origen de la muerte neuronal y de lesiones producidas en la sustancia blanca. Episodios de hipoxia o isquemia y liberación de citoquinas en la infección, pueden llevar a la muerte neuronal y producir lesiones en la sustancia blanca. En modelos animales⁽³⁹⁾ que reproducen situaciones clínicas como la displasia broncopulmonar, ventilados en forma crónica se encuentra afectada especialmente la sustancia blanca con una proliferación glial y se acompaña de ventriculomegalia, asociándose a he-

morragia de la matriz germinal o intraventricular. Con respecto a las infecciones, Yan⁽⁴⁰⁾ ha encontrado que la administración de una endotoxina bacteriana (lipopolisacárido) a bajas dosis produce una alteración de la barrera hematoencefálica permitiendo el pasaje al sistema nervioso de moléculas de mayor peso molecular e incluso macrófagos que estimulan la respuesta inflamatoria del cerebro. Abernethy⁽⁴¹⁾ refiere en un estudio de 105 niños pretérmino a los 7 años que aquellos que tienen anomalías en la resonancia magnética (leucomalacia, ventriculomegalia, disminución del espesor del cuerpo calloso) tienen un puntaje más bajo en la escala cognitiva. Marin-Padilla⁽⁴²⁾ ha encontrado en la necropsia de niños que sobrevivieron a encefalopatías perinatales que las lesiones que se observan en la resonancia magnética en la sustancia blanca y gris tienen un sustrato anatomopatológico. La zona del córtex no dañado que rodea la zona del daño presenta alteraciones compatibles con una displasia cortical adquirida que afecta la estructura y la diferenciación neuronal, las sinapsis, las fibras, los elementos gliales y los vasos. Estas alteraciones postinjurias no serían estáticas y podrían influenciar en la maduración neurológica y cognitiva que afecta a estos niños. El mismo autor propone que se tendría una encefalopatía adquirida postinjurias progresiva que explicaría las secuelas a la edad escolar en el área cognitiva, motora e irritativa, es decir, actuaría como una displasia cortical adquirida. Esto podría explicar la falta de correlación entre las pruebas hechas en la etapa preescolar y la evolución ulterior^(43,44) así como la variabilidad de los subíndices de la escala de WISC-III. Así también se tendría que las diferentes morbilidades tendrían un mecanismo final común, muerte neuronal, lesión inflamatoria y lesión postinjurias. Esto apoyaría que las morbilidades del punto de vista estadístico puedan tomarse como unidades independientes para su análisis en la regresión. También el aporte nutricional en períodos críticos, con catabolismo aumentado, puede ser otra condición que genere lesión. Con respecto al crecimiento postnatal inmediato en los normales y con retardo moderado estuvo dentro de lo que se describe en la literatura⁽⁴⁵⁾ entre 14,0 y 19 g/kg/día (DE= 2,3). El grupo con retardo severo tuvo un crecimiento estacionario entre la tercera y cuarta semana. Durante el período preescolar y escolar estos niños han hecho el catch-up, ya que no tienen diferencia en talla y perímetro craneano con el grupo control. Se destaca que el peso aunque es mayor en el control ($p < 0,005$) son niños que están por encima de los valores de referencia. Con respecto al SNAP y el NTISS se encontró que el puntaje disminuye semana a semana en los niños normales o con un retardo leve, es decir, que su gravedad disminuye, mientras que en los niños con retardo severo aumenta en forma significativa

a la tercera y cuarta semana, que fue el tiempo de vida que con más frecuencia se observaron las complicaciones, especialmente la sepsis y la enterocolitis. Para la mayoría de los autores⁽⁴⁶⁾ estos puntajes miden la mortalidad en los primeros días pero no la morbilidad del niño. Meadow⁽²⁰⁾ encuentra que el SNAP es un buen predictor de la muerte antes de los 10 días de vida, después el grupo es más heterogéneo y justamente son aquellos niños que se complican con sepsis, neumonía o enterocolitis que tienen aumento del puntaje y unos sobreviven y otros no. En este período y con estas complicaciones están los niños del estudio actual que luego del nacimiento mejoraron, estuvieron más estables, pero luego por una complicación habitualmente infecciosa aumentaron su gravedad, sobrevivieron pero quedaron con retardo severo. El impacto que produce la morbilidad en las alteraciones de órganos y funciones se traduce por la gravedad clínica, así como por la duración de la misma. Esto puede ser una fuente de lesiones neurológicas como muestra el estudio actual.

Si se tiene en cuenta que el advenimiento del surfactante y la alimentación parenteral temprana pueden resolver dos problemas importantes como son la dificultad respiratoria y la enterocolitis además de mejorar la nutrición; la administración de indometacina profiláctica disminuye la hemorragia intraventricular, la monitorización de la oxigenación con saturómetro y transcutáneo mejoran la retinopatía y los episodios hipóxicos, se tiene que el factor a controlar con mayor cuidado son las infecciones. Con la tecnología y los cuidados actuales aumentan la supervivencia neonatal por lo que los cuidados deben de extremarse, especialmente el manejo de enfermería que es la persona que más frecuentemente tiene contacto con estos niños y realiza la manipulación de los mismos en los diferentes tipos de cuidado y procedimiento. La infección y la broncodisplasia son las morbilidades más frecuentes en nuestro medio. Se debe tener presente que un episodio infeccioso produce un descenso de 10 puntos el puntaje cognitivo. Estos resultados muestran en forma indirecta que el cuidado diario, continuo, progresivo, normatizado y evaluado permanentemente debe acompañar a cualquier tecnología que se introduzca en el área neonatal. En países con asistencia como Australia y Nueva Zelanda, donde las unidades de terapia intensiva concentran la tecnología y el personal más capacitado, el porcentaje de neonatos que sobreviven libres de morbilidad mayor es de 52% para los de 27 semanas o menos y de 85% entre las 28 y 29 semanas⁽⁴⁷⁾.

Dado que hay una buena asociación entre la evaluación preescolar realizada con la escala de Denver⁽²⁷⁾ y el MAHS⁽²⁹⁾ con el estado de los niños a la edad escolar, el uso sistemático de la escala de Denver y el MAHS, que es un elemento dinámico, ya que mide los logros o au-

sencia de los mismos, podría ser de utilidad para detectar tempranamente las alteraciones que requieren el apoyo del especialista (fisioterapeuta, psicomotricista, fonoaudiólogo, traumatólogo, oculista).

Las implicaciones clínicas de estos encuentros son de mucho valor porque documentan la contribución de la morbilidad neonatal en el origen de las alteraciones del desarrollo en la edad escolar. El cuidado intensivo neonatal implica una responsabilidad del equipo de salud en lo que es el bienestar y la salud del niño, donde se pueden evitar muchas de las complicaciones descritas. Mejorar el desarrollo de los niños con riesgo debe ser debatido como una política de estado en lo que es el futuro previsible. Se debe evitar el parto prematuro, pero si nace debe ser manejado adecuadamente y si sobrevive apoyar a la familia y al niño. Esto llevará tener menos retardo, menos enfermedad, menos repetición escolar y mejor alcance académico.

Referencias bibliográficas

1. **Aylward GP.** Cognitive function in preterm infants. No simple answers. *JAMA* 2003; 289: 752-3.
2. **Hack M, Fanaroff AA.** Outcome of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999; 53: 193-218.
3. **Doyle LW, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group.** Improved neurosensory outcome at 8 years of age of extremely low birthweight children born in Victoria over three distinct eras. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: 484-8.
4. **Msall ME, Tremont MR.** Measuring functional outcome after prematurity: development impact of very low birth weight and extremely low birth weight status on childhood disability. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 258-72.
5. **Vohr BR, Garcia Coll C, Lobato D, Yunis KA, O'Dea C, Oh W.** Neurodevelopmental and medical status of low-birthweight survivors of bronchopulmonary dysplasia at 10 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 690-7.
6. **Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al.** Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003; 289(9): 1124-9.
7. **Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al.** Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292: 2357-65.
8. **McGrath M, Sullivan M.** Birth weight, neonatal morbidities, and school age outcomes in full-term and preterm infants. *Pediatr Nurs* 2002; 25: 231-54.
9. **Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, Hack M.** Predictors of early school age outcome in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 235-43.
10. **Liggins GC, Howie RN.** Controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-25.
11. **Fowlie PW, Davis PG.** Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: F464-6.
12. **Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group.** Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111: 339-45.
13. **Ng PC, Wong HL, Lyon DJ, So KW, Liu F, Lam RK, et al.** Combined use of alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset infect very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2004; 89: 336-40.
14. **McCormick MC, Baker J, Brooks-Gunn, Turner J, Workman-Daniels K, Peckham GJ.** Cohort reconstruction: wich infants can be restudied at school age? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991; 5: 410-22.
15. **Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R.** New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119(3): 417-23.
16. **Usher R, McLean F.** Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level: Standarts obtained from measurement in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969; 74: 901-10.
17. International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing the performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342: 193-8.
18. **Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA.** Neonatal therapeutic intervention scoring system. A therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics* 1992; 90: 561-7.
19. **Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA.** Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91: 617-23.
20. **Meadow W, Frain L, Ren Y, Lee G, Soneji S, Lantos J.** Serial assessment of mortality in the neonatal intensive care unit by algorithm and intuition: certainty, uncertainty, and informed consent. *Pediatrics* 2002; 109: 878-86.
21. **Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Ganon J.** Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatrics* 1979; 95: 819-23.
22. **Walsh MC, Kliegman RM.** Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
23. **Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H.** Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infant with births less than 1.500 g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
24. **The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity.** An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-4.
25. **Hamil PV, Drizd TA, Jhonson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM.** Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.
26. **Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM.** Head cir-

- conference reference data: birth to 18 years. *Pediatrics* 1987; 79: 706-12.
27. **Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B.** The Denver II: A major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992; 89: 91-7.
 28. **Feeny D, Furlong W, Barr RD, Torrance GW, Rosenbaum P, Weitzman S.** A comprehensive multiattribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 923-8.
 29. **Saigal S, Rosenbaum P, Stoskopf B, Lorraine H, Furlong W, Feeny D, et al.** Comprehensive Assessment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: comparison with a reference group. *J Pediatr* 1994; 125: 411-7.
 30. **Wechsler D.** WISC-III. Test de inteligencia para niños. Buenos Aires: Paidós, 1993.
 31. **Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, Campbell, King S.** Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at 8 years: a regional study. *J Pediatr* 1991; 118(5): 751-60.
 32. **Viña M, Martell M, Martínez G, Loureiro L.** Evaluación en la edad escolar de los recién nacidos de muy bajo peso. *Rev Med Uruguay* 1999; 15: 13-23.
 33. **Anderson P, Doyle LW; Victorian Infants Collaborative Study Group.** Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very Preterm in the 1990s. *JAMA* 2003; 289: 3264-72.
 34. **Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS.** Cognitive and behavioral outcomes of school-age children who were preterm. A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 728-37.
 35. **Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E.** Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 494-9.
 36. **Adams-Chapman I, Stoll BJ.** Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infants. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 290-7.
 37. **Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al.** Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115: 696-703.
 38. **Rees S, Inder T.** Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev* 2005; 81: 753-61.
 39. **Inder T, Neil J, Yoder B, Rees S.** Patterns of cerebral injury in a primate model of preterm birth and neonatal intensive care. *J Child Neurol* 2005; 20: 965-7.
 40. **Yan E, Castillo-Meléndez M, Nicholls T, Hirst J, Walker D.** Cerebrovascular responses in the fetal sheep brain to low-dose endotoxin. *Pediatr Res* 2004; 55: 855-63.
 41. **Abernethy L, Cooke RWI, Foulder-Hughes LC.** Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res* 2004; 55: 884-93.
 42. **Marin-Padilla M.** Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage.III: gray matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 407-29.
 43. **Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Andreias L, et al.** Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-age children born with extremely low-birth-weight in the 1990s. *JAMA* 2005; 294:318-25.
 44. **Ment LR, Allan WC, Makuch RW, Vohr B.** Grade 3 to 4 intraventricular hemorrhage and Bayley scores predict outcome. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1597-8.
 45. **Babson SG, Bramhall JL.** Diet and growth in the preterm infants. *J Pediatr* 1969; 74: 890-900.
 46. **Eriksson M, Bodin L, Finnstrom O, Schollin J.** Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *Acta Paediatr* 2002; 91: 1093-100.
 47. **Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA.** Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F15-22.

Correspondencia: Dr. Miguel Martell
 Avda. Italia 2731. Apto.601. Montevideo, Uruguay
 Correo electrónico: migale@multi.com.uy