



Crecimiento del perímetro craneano en un grupo de pacientes con riesgo de encefalopatía hipóxico isquémica seguidos en el Hospital Universitario

Ciclo de Metodología Científica II

INTEGRANTES:

- Mariana Gilardoni
- Verónica Lombardo
- Yanina Miranda
- Victoria Nogueira

TUTORAS:

- Fernanda Blasina
- Romina Esponda
- Lucía Vaamonde



ÍNDICE

- Resumen.....Página 3
- Introducción.....Página 4
- Objetivos.....Página 9
- Metodología.....Página 10
- Resultados.....Página 12
- Conclusiones.....Página 14
- Anexos.....Página 16
- Bibliografía.....Página 19



RESUMEN

Las consecuencias de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal son permanentes y se expresan en la infancia y la adultez. El grado de encefalopatía clínica en el periodo neonatal se ha utilizado para predecir la evolución de los niños con EHI desde que se describió esta enfermedad. Las secuelas de la asfixia en el recién nacido a término afectan primordialmente a los sistemas sensitivos y motores. Cuando existen secuelas motoras dando lugar a las diferentes formas de parálisis cerebral, pueden asociarse además déficits cognitivos, alteraciones sensoriales, trastornos de la conducta y epilepsia. Es por tanto una causa importante de mortalidad y de discapacidad neurológica.

En el Hospital de Clínicas, se realiza seguimiento de pacientes que están en riesgo de desarrollar una EHI desde el año 2012. Un equipo interdisciplinario se encarga del mismo. Dado que el crecimiento del perímetro craneano, es un dato clave que se relaciona con el desarrollo neurológico de estos pacientes; analizamos el mismo y estudiamos su asociación con variables como el estado nutricional, desarrollo neurológico y tratamiento neuroprotector recibido.

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte, y se incluyeron pacientes con edad gestacional al nacer ≥ 35 semanas, que cumplieron con una serie de requisitos. Los datos de interés, tales como el perímetro craneano, peso, talla, tratamiento neuroprotector recibido y resultados del test de Battelle, fueron extraídos de una ficha ya realizada por el equipo del Dpto. de Neonatología. Se encontró que en estos pacientes el crecimiento del perímetro craneano fue normal en la mayoría de los mismos independientemente del grado de afectación valorado por Battelle o del tratamiento recibido.

PALABRAS CLAVE:

Encefalopatía hipóxico-isquémica; Perímetro craneano; Battelle; tratamiento neuroprotector.



INTRODUCCIÓN

Se estima que la asfixia perinatal tiene una incidencia de 1.5-6/1000 recién nacidos vivos en los países desarrollados, de los cuales un 20-30 % ocasiona secuelas neurológicas graves, resultando así un riesgo del 10-25 % de tener una parálisis cerebral. La consecuencia más temida de la asfixia al nacer es la EHI, dado que sus secuelas son permanentes y se expresan en la infancia y la adultez. Las secuelas de la asfixia en el recién nacido a término afectan primordialmente a los sistemas sensitivos y motores. Cuando existen secuelas motoras, dan lugar a las diferentes formas de parálisis cerebral y pueden asociarse además déficits cognitivos, alteraciones sensoriales, trastornos de la conducta, retardo mental y epilepsias. Se trata de una causa importante de mortalidad y discapacidad neurológica.

Establecer un pronóstico en esta patología a partir de los acontecimientos que se presentan en el período neonatal, es uno de los desafíos más complejos que aún hoy en día no ha sido resuelto por la medicina neonatal moderna. De los recién nacidos con formas moderadas de asfixia, aproximadamente un 25 % presentan secuelas neurológicas moderadas a severas, observándose así, una mayor necesidad de cuidados intensivos tanto neonatales como en su seguimiento posterior.

El conocimiento de las secuelas derivadas de la asfixia perinatal, se basa en los estudios longitudinales sobre los pacientes, dado que es una patología que evoluciona en varias etapas. Existen varios instrumentos para intentar establecer un pronóstico neurológico precoz en la EHI neonatal como son: la exploración neurológica al alta, marcadores bioquímicos, electroencefalograma (EEG), Monitor de Función Cerebral (MFC), potenciales evocados visuales, ecografía, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con espectroscopia.

La introducción del tratamiento con hipotermia inducida como terapia neuroprotectora en pacientes en riesgo de EHI, ha conseguido mejorar el pronóstico de éstos niños con ésta patología. El procedimiento se puede aplicar si se cuenta con los elementos necesarios: equipamiento, entrenamiento del personal en terapia intensiva dado que requiere de estrictos controles clínicos y paraclínicos (hemodinámicos, hematológicos, metabólicos). Se utilizan



criterios de inclusión para seleccionar aquellos recién nacidos que potencialmente se puedan beneficiar, a fin de que la hipotermia sea aplicada en forma precisa y segura para lograr beneficio. Particularmente la terapia es beneficiosa en el grupo de recién nacidos con EHI moderada y cuando es iniciada en las primeras seis horas de vida. En cuanto a la neuroprotección se ha observado: reducción del tamaño de infarto, disminución de la pérdida de neuronas, conservación de la función sensoriomotora, preservación de las estructuras del hipocampo y recuperación de la actividad electroencefalográfica.

Ante el planteo clínico de un recién nacido que ha sufrido una asfisia perinatal se debe realizar una exhaustiva historia clínica, destinada a detectar eventos marcadores de asfisia perinatal, como pueden ser las alteraciones maternas que conduzcan al bajo aporte de oxígeno al circuito feto-placentario (infecciones severas, shock, paro cardiorrespiratorio, anemia severa, patologías graves que disminuyan la disponibilidad de oxígeno, farmacológicas) o fetoplacentarias (procidencia, nudo real de cordón, desprendimiento de placenta, corioamnionitis).

La valoración clínica inicial se complementa con el estudio del equilibrio ácido-base y del intercambio gaseoso ocurrido en los momentos previos al nacimiento. Para esto, la muestra debe ser tomada de la arteria umbilical, dado que es la sangre que ha recorrido todo el organismo del feto y es la más alejada del pasaje por la placenta. De ser posible y en forma concomitante se solicitará muestra de sangre materna (venosa o arterial) a los efectos de dosificar el déficit de base y el lactato .

Otros estudios que se realizan son el MFC y EEG los cuales han permitido establecer tres patrones de afectación (normal, moderada, severa). Aunque posee limitaciones técnicas se ha incluido como criterio de inclusión para la toma de decisiones en aquellos pacientes pasibles de hipotermia inducida como estrategia neuroprotectora.

Dentro de los marcadores paraclínicos dosificables en sangre, el lactato que se eleva y persiste elevado se asocia con EHI grave. Es un compuesto fácilmente dosificable con la gasometría inicial, como el equilibrio ácido base y la glucosa, que deben ser mantenidos en rango de normalidad a los efectos de evitar un incremento del daño hipóxico-isquémico.



Con respecto al perímetro craneano (PC), se sabe que el tamaño de la cabeza podría correlacionarse estrechamente con el volumen intracraneal, lo cual ha sido demostrado mediante RMN en recién nacidos a término. (1) Por lo tanto, mediante la medida del PC se podría estimar no solo el crecimiento del cráneo y de sus estructuras internas sino que también - en un sentido más amplio - esta medida constituiría el método más sencillo y disponible para evaluar el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) en el neonato. Además, es el parámetro de crecimiento más importante para predecir el neurodesarrollo ulterior del niño.

No existe una definición absoluta de normalidad del PC, por lo que para conocer si es adecuado el crecimiento de la cabeza, es necesario comparar las medidas obtenidas en cada paciente individual con las curvas obtenidas en poblaciones similares del mismo sexo y edad gestacional. En el presente trabajo se utilizaron los percentiles, en los cuales se estableció un límite superior otorgado al percentil 90 (P90) y uno inferior dado por el percentil 10 (P10). Se considera que el PC es adecuado cuando se encuentra en la zona de la curva comprendida entre ambos percentiles y cuando se mantiene en el mismo carril a lo largo del tiempo. El ritmo de crecimiento cefálico durante la infancia es superior al observado en cualquier otro período de la vida. Para valorar la velocidad de crecimiento es necesario obtener medidas seriadas del PC, registrarlos en un gráfico y delinear así, una curva de crecimiento del lactante. Ésta, al igual que ocurre con el peso y la longitud, sigue un percentil dado y aporta una visión dinámica del crecimiento global del cráneo y de sus estructuras internas. Por tanto, estas medidas seriadas facilitan el reconocimiento precoz de desviaciones del ritmo, lo cual es de gran valor en niños con patologías.

Se han establecido varios determinantes del PC, como es el caso de los factores anatómicos, los cuales se ha demostrado que influyen el tamaño de la cabeza debido al grosor de la piel, de los tejidos blandos y de los huesos del cráneo, además la capacidad que pueden tener las suturas para expandirse y el volumen de las diferentes estructuras y elementos intracraneales, como los espacios subaracnoideos, ventrículos, sangre intravascular y parénquima cerebral. Pero además de éstos, se observó la participación de otros factores como los genéticos, los cuales determinan en gran medida la variación normal en el tamaño de la cabeza en los recién nacidos, para lo cual, ante una alteración del PC es importante medir y consignar el PC de los padres y hermanos. La forma de la cabeza también influye en la medida del PC, es decir, cuanto más se aproxime la forma a un círculo perfecto, menor es la circunferencia en comparación con la de una cabeza menos circular con el mismo volumen intracraneal. Y por último, se vieron numerosos factores medioambientales que pueden



desempeñar un papel significativo en modular no sólo el crecimiento global, sino también el de la cabeza prenatal y posnatal. Numerosos estudios de niños con EHI se han centrado en resultados adversos mayores que incluyen parálisis cerebral, alteraciones cognitivas severas y muerte. De todos modos, sin llegar a la parálisis cerebral o discapacidades mayores, puede aparecer deterioro intelectual, problemas específicos verbales y de memoria, además de trastornos nutricionales. Numerosos estudios muestran que la malnutrición durante períodos críticos del desarrollo del SNC puede producir un menor crecimiento cefálico posnatal y consecuencias adversas en el neurodesarrollo a largo plazo. (1) o dificultades en funciones ejecutivas, comportamentales y de competencia social. (2) Estos mismos autores afirman que los niños con EHI, que sobrevivieron sin una discapacidad mayor, tienen un riesgo aumentado de déficit cognitivo y/o neuromotor a largo plazo.

La parálisis cerebral es un término general que describe déficit en el control muscular generando problemas en el movimiento y la postura. En niños con un tamaño típico para su edad gestacional, se encontró que los PC tanto pequeños como grandes, estaban fuertemente asociados con un mayor riesgo de parálisis cerebral.(3) Dahlseng y cols. afirman además que un bajo índice ponderal que refleja la grasa y el glucógeno reducido, perjudicaría al cerebro aún más en niños con reservas nutricionales limitadas al nacer, ante un evento intraparto.

La evolución de estos niños con riesgo de EHI debe ser seguida hasta alcanzar una edad que le permita evaluar el aprendizaje, alrededor de los 12 años. Según Piaget coincide con la finalización del tercer período de desarrollo donde se utilizará el pensamiento y los símbolos en forma lógica para resolver problemas .

En el contexto de un proyecto financiado por CSIC que se lleva adelante en el Hospital de Clínicas, en donde se realiza el seguimiento de un grupo de pacientes en riesgo de EHI y dado que el crecimiento del perímetro craneano es un dato clave que se relaciona con el desarrollo neurológico de estos pacientes; analizamos el mismo y estudiamos su asociación con variables como el estado nutricional, desarrollo neurológico y tratamiento recibido. Un equipo interdisciplinario se encarga de este grupo de pacientes e incluye datos de imagenología y examen físico al inicio combinado con seguimiento clínico durante la infancia.

Una de las herramientas que se utiliza para este seguimiento es el test de Battelle, el cual es realizado por una psicomotricista entrenada para la realización del mismo. Dicho test evalúa las habilidades fundamentales del desarrollo en niños entre 0 y 8 años proporcionando información sobre los puntos fuertes y débiles del desarrollo y consta de 341 ítems agrupados en 5 áreas, las cuales se detallan a continuación:



1. **Personal/Social:** Esta área permite evaluar las interacciones sociales que el niño establece.
2. **Adaptativa:** Comprende las habilidades de autoayuda, como por ejemplo en alimentación, aseo, y las tareas necesarias para poder realizarlas, particularmente la atención.
3. **Motora:** Evalúa la capacidad el niño para usar y controlar su cuerpo (desarrollo motor grueso y fino).
4. **Comunicación:** Valora la recepción y expresión de información, pensamientos e ideas por medios verbales y no verbales.
5. **Cognitiva:** Integra las habilidades y capacidades de tipo conceptual.

Cada ítem se puntúa del 0 al 2, siendo 0 respuesta nula y 2 adecuada. En base a este puntaje se categorizó a los niños en desarrollo acorde, déficit moderado y déficit severo.

Si bien la tecnología ha permitido realizar aproximaciones valiosas para el pronóstico de los pacientes en riesgo de EHI, el examen neurológico al alta es de gran valor pronóstico, indicando que la clínica es de enorme relevancia tanto para la valoración durante la etapa aguda de la enfermedad como en su etapa crónica. Dentro de los aspectos clínicos a valorar, las medidas antropométricas y en particular el seguimiento del perímetro craneano se ha reportado como un dato fundamental que permite objetivar el crecimiento de la masa encefálica luego de instaurada la EHI y que centró la línea de trabajo llevada adelante en el presente proyecto.



OBJETIVOS

GENERALES:

Analizar el crecimiento en niños con antecedente de asfixia perinatal y por tanto riesgo de EHI, así como la existencia de relación con el grado de la misma.

ESPECÍFICOS:

- Determinar el crecimiento del PC durante el seguimiento del grupo de pacientes y establecer grado de normalidad/ anormalidad.
- Valorar el estado nutricional de cada individuo mediante las variables peso y talla, y correlacionarlo con el PC.
- Extraer los datos respecto al grado de encefalopatía que cada paciente ha desarrollado y establecer su asociación con las variables antropométricas.
- Determinar si hay asociación entre el grado de crecimiento de PC y el tratamiento neuroprotector recibido.



METODOLOGÍA

Método: Descriptivo, retrospectivo, de cohorte.

El estudio se llevó adelante con la aprobación del Comité de ética del Hospital de Clínicas. Fueron incluidos pacientes con edad gestacional al nacer ≥ 35 semanas, que cumplieron con al menos uno de los siguientes criterios:

- Antecedentes de asfixia perinatal.
- Signos de EHI moderada o severa de acuerdo a la clasificación de Sarnat y Sarnat modificada:

	<i>Grado I</i>	<i>Grado II</i>	<i>Grado III</i>
<i>Nivel de conciencia</i>	Hiperalerta	Letargia	Estupor, coma
<i>Tono muscular</i>	Normal	Hipotonía	Flaccidez
<i>Reflejos</i>	Aumentados	Disminuidos	Ausentes
<i>Moro</i>	Hiperreactivo	Débil o incompleto	Ausente
<i>Succión</i>	Débil	Débil o ausente	Ausente
<i>Convulsiones</i>	Raras	Frecuentes	Infrecuentes
<i>EEG</i>	Normal	Anormal	Anormal
<i>Duración</i>	24 horas	2 - 14 días	Horas a semanas

. Ref. Volpe JJ. Hypoxia-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. En: Neurology of the newborn. 4th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000; 331-394.

- Monitoreo de la función cerebral de al menos 20 minutos de duración con patrón de afectación moderada o severa.

Más uno de los siguientes:

- Score de Apgar ≤ 5 a los 5 minutos del nacimiento
- Necesidad de continuar la reanimación, o requerimientos de ventilación mecánica a los 10 minutos del nacimiento.
- Acidosis: pH < 7.00 y/o déficit de base ≥ 16 mol/L, en sangre arterial de cordón o en la primer hora de vida.



Criterios de exclusión:

- Pacientes con malformaciones mayores.
- Pacientes en los que se demuestre una causa infecciosa específica de la asfixia.

Los 20 pacientes sobre los que se trabajó, fueron captados por integrantes del equipo médico que participaron en el Proyecto CSIC mencionado anteriormente. Se solicitó el consentimiento informado y firmado a los padres. Se realizó control y seguimiento de los pacientes con examen neurológico seriado y escala de Battelle a edades preestablecidas: 5 meses, 11 meses y posteriormente en forma anual.

Los datos de interés, tales como el PC, peso, talla, tratamiento neuroprotector recibido y resultados del Test de Battelle, se extrajeron de una ficha ya realizada por el Dpto. de Neonatología.

En primer lugar se analizó el crecimiento del PC durante el seguimiento del grupo de pacientes, a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses, categorizándolo en microcefalia, normocefalia y macrocefalia (incluyendo las dos últimas en una misma categoría: Normocefalia), en base a las tablas existentes acordes a la edad.

En segundo lugar, se estableció el estado nutricional, mediante el cálculo del índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$) y su correlación con las tablas acordes a su edad. Asimismo se estableció el diagnóstico del estado nutricional según score z para peso y talla, comparando con tablas según la edad.

Por último se registró si recibió o no tratamiento con hipotermia al nacimiento.

ESTADÍSTICA:

Para la valoración de datos cuantitativos se utilizó promedio, desvío estándar, mediana y percentiles. Para la asociación de variables de los datos cualitativos se utilizó el Test de Fischer. Se tomó como nivel de significación un error alfa menor de 0,05.



RESULTADOS

De los 20 pacientes incluidos en el seguimiento, 5 pacientes no accedieron al seguimiento completo, por lo tanto la pérdida de pacientes fue del 25%. El presente proyecto evaluó a los pacientes desde su nacimiento hasta los 2 años de edad.

El promedio del peso al nacer fue 3557g y el IMC 13,3 kg/m². El PC fue normal en 19 de los 20 pacientes en seguimiento. Con respecto al diagnóstico de microcefalia por lo tanto, 1 paciente desarrolló la misma y 19 se mantuvieron con diagnóstico de crecimiento normal del PC. No se presentaron casos de macrocefalia.

Respecto del seguimiento mediante test de Battelle para diagnosticar el grado de afectación del desarrollo, 8 resultaron normales, 1 con afectación moderada y 6 con severa. De los 6 niños con afectación severa, 5 lo eran a expensas de las áreas cognitivas y comunicacionales. Solamente 1 tenía todas las áreas de la batería de Battelle afectada. Este paciente fue el que presentó microcefalia.

Al analizar la asociación entre la proporción de niños con microcefalia y la presencia de afectación del desarrollo (Tabla 1), encontramos que no existe asociación estadística. Lo mismo pasa cuando lo asociamos con el estado nutricional (Tabla 3) y con la realización de hipotermia al nacer (Tabla 2), no encontrando asociación estadística entre ellas.

Se relacionó los niños en seguimiento con déficit en el neurodesarrollo, medido por el Test de Battelle y el crecimiento de su PC. Para esta asociación se realizó un Test de Fisher de una cola, donde no se encontró significación estadística entre dichos parámetros con un $p=0,4667$.

Mediante el mismo test estadístico (Fisher de una cola) se estudiaron los PC de los pacientes en seguimiento y los que fueron tratados con Hipotermia terapéutica en las primeras seis horas de vida. Como resultado con un $p= 0,650$, no detectó asociación entre estadística entre las variables.

Se buscó una asociación entre la desnutrición y el crecimiento del PC. Con un $p=1$ no se encontró asociación ya que dentro de los pacientes en seguimiento no se encontraron niños con desnutrición.

Se evaluó la asociación entre los niños que recibieron tratamiento con hipotermia en las primeras 6 horas de vida y los que efectivamente desarrollaron déficit en el neurodesarrollo (Tabla 4). Para esta asociación se utilizó un n más pequeño que en el estudio



*Departamento de Neonatología
Hospital de Clínicas*



general por las dificultades de seguimiento que surgieron a la hora de realizar el test de Batelle, que fue realizado en 15 de los 20 participantes del estudio. No se encontró asociación estadísticamente significativa para este análisis ($p= 0,2308$).



CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El seguimiento de pacientes es un desafío para las unidades de cuidado intensivo neonatal, demandan personal entrenado y recursos que aseguren que el mayor número de pacientes sea seguido. En el caso del presente trabajo contaba con financiación parcial de CSIC, es posible que las dificultades de financiación incidieran en la imposibilidad de seguir al 90% de los pacientes, lo cual es el mínimo aceptable en la literatura internacional (Malcolm, W. (2014) Beyond the NICU. Comprehensive care of the high risk infant).

El parámetro de mayor interés a lo largo de nuestro trabajo, el PC, fue normal en casi todos los pacientes. La falta de asociación con la afectación del desarrollo, que ha sido extensamente estudiada y confirmada por diferentes autores (ref), puede ser debida a que el número de pacientes sin encefalopatía fue más de la mitad de los casos estudiados, que el tiempo de seguimiento fue hasta los 24 meses y no todos alcanzaron esta etapa, por lo que muchos pacientes aún estaban en una fase de crecimiento encefálico con gran velocidad y recién al final del período del mismo podría evidenciarse una microcefalia. De las encefalopatías diagnosticadas 6 fueron severas y en estas que se esperaba la afectación del PC, sin embargo la afectación estaba basada en aspectos cognitivos y comunicacionales y no en todas las áreas. A pesar de catalogarlas como severas, sólo 1 paciente de la serie estaba afectado en las 5 áreas y este fue el que presentó la microcefalia. Es por tanto posible que aún sin haber establecido una diferencia significativa, es claro que el paciente con mayor extensión del trastorno del desarrollo tiene un trastorno del crecimiento del PC.

De resultados obtenidos observamos que no se evidencian asociaciones entre las variables que fueron relacionadas. Varios aspectos propios del seguimiento a largo plazo pueden atribuirse a estos resultados obtenidos, como son la pérdida de pacientes, dificultad en la coordinación tanto para la realización del test de Battelle como la toma de medidas antropométricas, las cuales no siempre fueron realizadas por el mismo personal técnico (que puede inducir a errores de apreciación de las medidas). La dificultad en el seguimiento de los pacientes determina una pérdida de la información de cada niño que puede llevar a una deficiencia en los datos obtenidos.

En cuanto al número de pacientes incluido en este estudio, es pequeño, por lo que cabe la posibilidad de que la ausencia de asociaciones estadísticamente significativas pueda estar



afectada por el n. Como perspectiva del presente trabajo sería valioso incluir mayor número de pacientes, que permitan incrementar la posibilidad de encontrar diferencias.

Hoy en día se ha establecido que cualquier centro que realiza hipotermia, para optimizar sus resultados, tiene que ser capaz de dar seguimiento a sus pacientes en riesgo de desarrollar encefalopatía post asfixia perinatal (4). En este sentido, el Hospital Universitario, mediante el desarrollo de este proyecto, intenta dar pasos para optimizar sus resultados y resulta esto una experiencia pionera en donde el mismo grupo que asiste a los pacientes en su etapa neonatal intenta dar seguimiento incluso hasta la etapa escolar. Para completar la valoración de este grupo de pacientes será necesario buscar alternativas de financiación que permitan seguir adelante con el trabajo que ya se ha iniciado y que lleva más de 24 meses de trabajo. Aunque el grupo de pacientes sea pequeño, es de enorme valor conocer las características de la situación clínica al nacimiento y poder evaluar cada etapa del desarrollo con el objetivo de hacer un estudio longitudinal que alcance la etapa de la escolarización de estos niños.



ANEXOS

Tabla 1. Tabla de contingencia relacionando PC y desarrollo

	PC NORMAL	MICROCEFALIA	TOTAL
NORMAL	8	0	8
DEFICIT	6	1	7
Total	14	1	15

Tabla 2. Tabla de contingencia relacionando PC y con el tratamiento neuroprotector recibido

	NORMAL	MICROCEFALIA	TOTAL
HIPOTERMIA	7	0	7
NO HIPOTERMIA	12	1	13
Total	19	1	20

Tabla 3 Tabla de contingencia relacionando PC y crecimiento por IMC

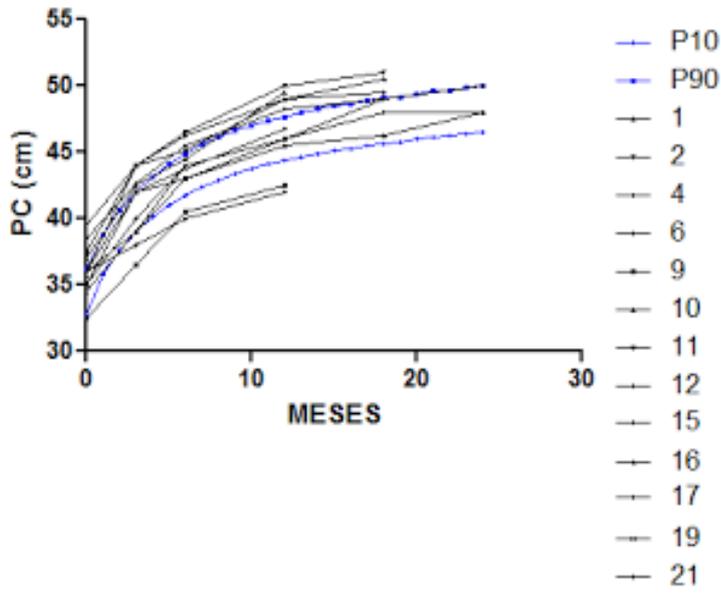
	PC NORMAL	MICROCEFALIA	TOTAL
NORMOPESO	19	1	20
DESNUTRIDO	0	0	0
Total	19	1	20

Tabla 4. Tabla de contingencia relacionando desarrollo y tratamiento neuroprotector recibido

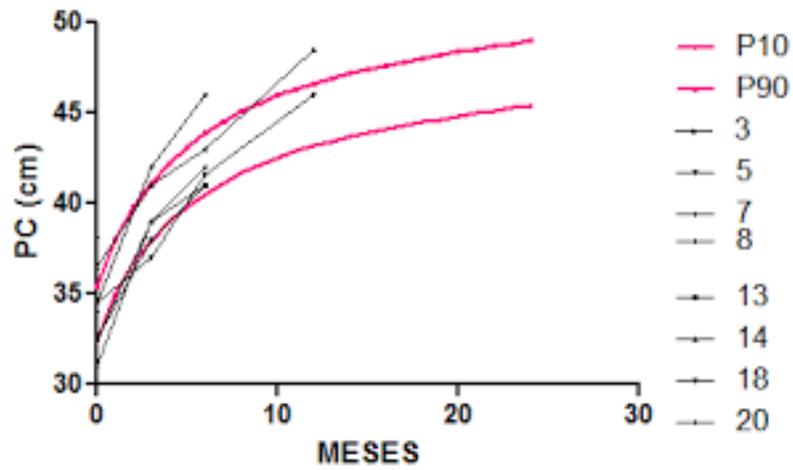
	NORMAL	DEFICIT	TOTAL
HIPOTERMIA	2	4	6
NO HIPOTERMIA	6	3	9
Total	8	7	15



PC Masculino

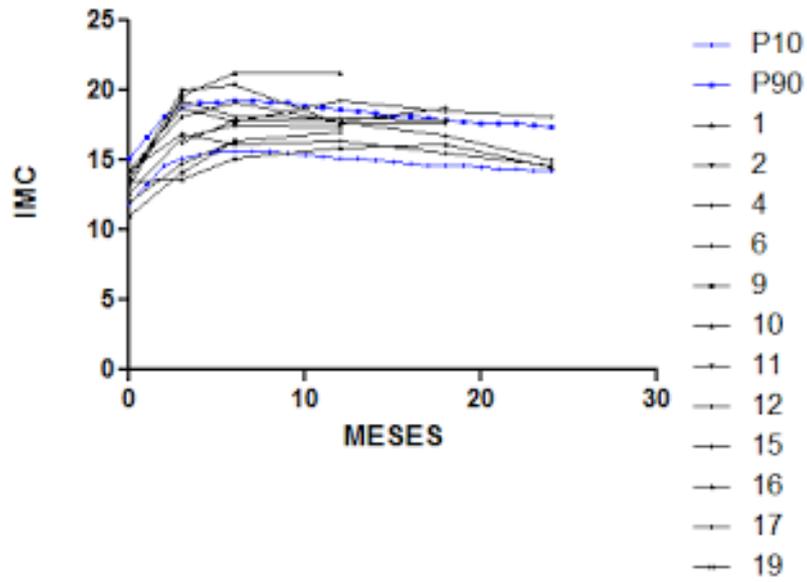


PC Femenino

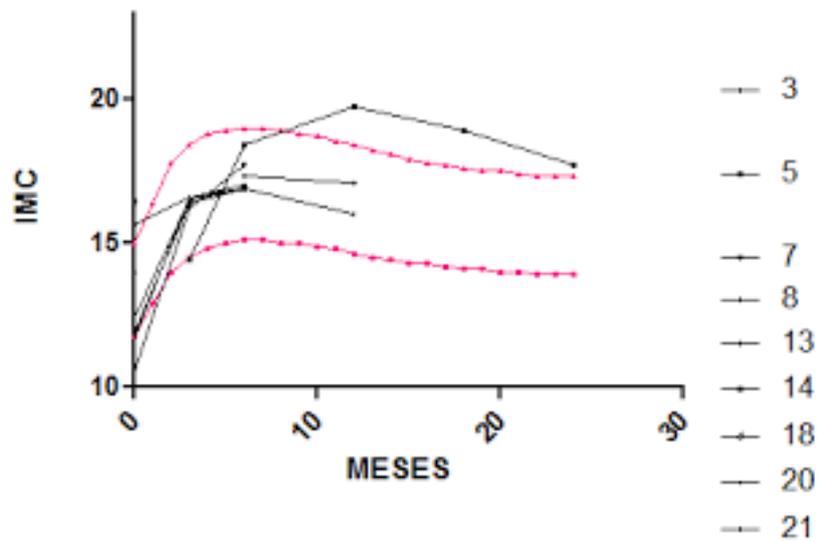




IMC Masculino



IMC Femenino





Bibliografía

- 1-§ García-Alix, A., Sáenz-De Pipaón, M., Martínez, M., Salas-Hernández, S., & Quero, J. (2004). Utilidad del perímetro cefálico en el recién nacido para anticipar problemas en el neurodesarrollo. *Revista de Neurología*, 39(6), 548–554.
- 2-§ Perez, A., Ritter, S., Brotschi, B., Werner, H., Caflisch, J., Martin, E., & Latal, B. (2013). Long-Term Neurodevelopmental Outcome with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, 163(2), 454–459.e1.
<http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.003>
- 3-§ Dahlseng, M. O., Andersen, G. L., Irgens, L. M., Skranes, J., & Vik, T. (2014). Risk of cerebral palsy in term-born singletons according to growth status at birth. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(1), 53–58.
<http://doi.org/10.1111/dmcn.12293>
- 4-§ Olsen, S. L., Dejonge, M., Kline, A., Liptsen, E., Song, D., Anderson, B., & Mathur, A. (2013). Optimizing therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 131(2), e591–603. <http://doi.org/10.1542/peds.2012-0891>