



EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA EN LACTANTES CON FACTORES DE RIESGO NEUROLÓGICO.

Neurophysiological evaluation in infants with neurological risk factors.

**Rodríguez-Valdés
René Francisco,
Aguilar-Fabré Liane*,
Martínez-Martínez Lorena,
López-Arvizu
Enrique Alfredo,
Olvera-Morales Liliana Rubí,
Ornelas-Flores
Ricardo Alexis y
Hernández-Montiel
Hebert Luis.**

*Clínica del Sistema Nervioso.
Departamento de Investigación Biomédica.
Facultad de Medicina. Universidad
Autónoma de Querétaro.*

**Correo para correspondencia:
aguilarfabre@yahoo.com*

*Fecha de recepción: 08/01/2016
Fecha de aceptación: 10/02/2016*

Resumen:

Objetivo: Estudiar el comportamiento de las evaluaciones neurofisiológicas (electroencefalograma y potenciales evocados multimodales) en un grupo de lactantes con factores de riesgo neurológico. **Material y Métodos:** Se estudiaron 30 sujetos remitidos a la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, mediante de la realización de electroencefalograma (EEG), potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) y potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAee). Para ello se utilizaron los equipos Medicid 5, Audix 5 y Neuronica 5 de Neuronica, SA. Todos los sujetos fueron estudiados en el estado de sueño espontáneo, para la obtención de los registros se utilizaron electrodos de superficie de AgCl ubicados según el sistema internacional de colocación de electrodos 10-20, con

valores de impedancia menores a 5 Kohm. **Resultados:** Se estudiaron 30 sujetos (21 del sexo masculino y 9 del femenino) con una media para la edad= 2.13 meses y DE= 1.16. El EEG resultó patológico en el 83.4% de los sujetos mientras que los PEV, PEATC, PEAee resultaron patológicos en el 33.34%, 16.7% y el 6.7% respectivamente. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos muestran los beneficios de las evaluaciones neurofisiológicas integrales a lactantes con factores de riesgo neurológicos, lo cual facilita la realización de diagnósticos integrales más tempranos y permite iniciar conductas terapéuticas y neurorehabilitadoras adecuadas.

Palabras Claves:

electroencefalograma, factores de riesgo, neurodesarrollo, potenciales evocados.



Abstract:

Objective: To study the behavior of neuropsychological assessments (EEG and multimodal evoked potentials) in a group of infants with neurological risk factors. **Material and Methods:** 30 subjects were referred to the Clinic of Nervous System of the Faculty of Medicine of the Autonomous University of Queretaro. They were studied through the achievement of electroencephalogram (EEG), visual evoked potentials (VEP), auditory evoked brainstem response (AEBR) and auditory steady-state evoked potentials (ASSEP). Medicid 5, Audix 5, Neuronica 5 equipment of Neuronica, SA were used. All subjects were studied in the state of spontaneous sleep. To obtain records AgCl surface electrodes placed under international electrode placement system 10-20 with values less than 5 ohm impedance were used. **Results:** 30 subjects (21 males and 9 females) with a mean age = 2.13 SD = 1.16 months were studied. The EEG were pathological in 83.4% of subjects while the VEP, AEBR, ASSEP were pathological in 33.34%, 10% and 6.7% respectively. **Conclusions:** The results show the benefits of comprehensive neuropsychological evaluations for infants with neurological risk factors, facilitating the realization of earlier comprehensive diagnostic and therapeutic conducts allows you to start an appropriate neurorehabilitatory therapy.

Key words:

Electroencephalogram, evoked potentials, neurodevelopmental, risk factors.

1. Introducción

La definición de recién nacido de riesgo neurológico surge en Inglaterra en 1960; es definido como aquel niño que por sus antecedentes pre, peri o postnatales, tiene más probabilidades de presentar en los primeros años de vida, proble-

mas del desarrollo, ya sean cognitivos, motores, sensoriales o de comportamiento, pudiendo ser éstos transitorios o definitivos (Parmelle y Haber, 1973; Poo y col. 2000)

En ocasiones se considera un periodo libre de síntomas debido a la poca expresividad del cerebro inmaduro. Este periodo puede durar años, especialmente si se trata de secuelas cognitivas y/o de comportamiento leves, que igualmente dificultan el aprendizaje o la adaptación social. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 10% de la población de cualquier país está constituida por personas con algún tipo de deficiencia. (OPS, 2011)

Las Desviaciones del Neurodesarrollo (DND) se definen como desviaciones transitorias o definitivas de los componentes anatómicos, funcionales o del comportamiento de los niños. Las mismas se producen debido a una agresión de intensidad suficiente para que el organismo lo exprese como una alteración o variación en su funcionamiento como organismo vivo en un tiempo, secuencia o grado no esperado para la edad del niño o etapa de su desarrollo (Chávez-Torres, 2003) (Amatruda y Gesell, 2006)

La literatura reporta que entre un 10% a 12% de los niños con riesgo neurológico presentan graves DND en los primeros dos años de vida, sin referirse a la gravedad de las mismas. (Chávez-Torres, 2003) (Schapira y col. 1998) (García-Vázquez y Ortiz-Siordia, 1992). Estos niños, de no detectarse e intervenir a tiempo enfrentan serias dificultades para lograr un nivel de instrucción adecuada, así como una plena integración e inclusión social. La detección, seguimiento e intervención oportuna permite prevenir y/o minimizar estas consecuencias negativas.

Las evaluaciones neurofisiológicas abarcan un conjunto de técnicas inocuas, no invasivas y no dolorosas de gran valía en el estudio de la maduración y funcionamiento del sistema nervioso central y periférico, con mayor accesibilidad y menor costo que las novedosas técnicas de neuroimágenes.

El objetivo de esta investigación fue estudiar el comportamiento de las evaluaciones neurofisiológicas mediante Electroencefalograma (EEG), potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC), Potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAee) así como Potenciales evocados visuales (PEV) en un grupo de niños con factores de riesgo de daño neurológico.

II. Material y Método.

Se estudiaron 30 pacientes enviados a la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro en el periodo comprendido entre Abril del 2014 a Abril del 2015 por presentar antecedente de factores de riesgo neurológico (pre, peri y postnatales), realizándosele la evaluación neurofisiológica con EEG, PEATC, PEAee y PEV.

III. Evaluaciones Neurofisiológicas

El registro electroencefalográfico se realizó en una habitación con luz tenue. Se utilizó el electroencefalógrafo digital MEDICID 5 (Neuronic SA), con una ganancia de los amplificadores de 10 000, frecuencia de muestreo de 200Hz y los filtros con un ancho de banda de 0,5-30 Hz. El registro tuvo una duración aproximada de 30 minutos y se emplearon 19 electrodos de superficies colocados según el sistema internacional 10-20. Como referencia se utilizaron electrodos cortocircuitados ubicados a ambos lóbulos de las orejas. La inspección visual del EEG se realizó fuera de línea por dos expertos de manera independiente. Se utilizan montajes transversales y longitudinales.

Los estudios electroencefalográficos fueron clasificados como normales (actividad electroencefalográfica acorde a su edad pre-concepcional al momento de realizarse el estudio, con alteraciones ligeras (inmadurez de los ritmos de base, asincronía interhemisféricas, disminución de voltaje), alteraciones moderadas (puntas y ondas agudas generalizadas o focales persistentes), trazado crítico (con patrones focales durante las crisis, descargas monorrítmicas focales o multifocales durante las crisis) y alteraciones graves (presencia de trazado isoelectrico o con un patrón de salvassupresión).

Los PEATC fueron realizados en un sillón confortable colocado en una habitación sonoamortiguada, climatizada y en ambiente de semi-oscuridad. Los estudios se realizaron con un equipo Audix 5 (Neuronic SA), estimulando con chasquidos de polaridad alternante, a una intensidad de 70 y 30 dB HL, frecuencia de estimulación 17 Hz, duración del estímulo 0.1 mseg y 2000 promediaciones del estímulo. Se colocaron electrodos de superficie de AgCL, ubicándose el electrodo activo en la mastoides ipsilateral al oído estimulado mientras el electrodo de referencia se ubicó sobre el Vértex (Cz) según el sistema internacional 10-20; el electrodo de tierra se colocó sobre la mastoides contralateral. Una vez obtenido el PEATC se evaluaron las latencias absolutas de las ondas I, III y V así como los intervalos interpicos I-III, III-V y I-V. El valor de latencia absoluta e interpico fue expresado en milisegundos (mseg) y los mismos fueron comparados con valores normales para la edad con que cuenta el equipo.

Los PEAee se obtuvieron con un equipo Audix 5 (Neuronic SA), estimulándose monoauralmente disímiles regiones de la cóclea (500, 1000, 2000 y 4000 Hz) con tonos de frecuencia modulada y a intensidades diferentes (30, 40, 50, 60, 70 db nHL). Las condiciones de registro



y la colocación de los electrodos de registro fueron similares a los empleados para la obtención de los PEATC. Fueron evaluados los umbrales de audición en cada una de las regiones de la cóclea exploradas con diferentes intensidades.

Para la obtención de los PEV se utilizó el equipo Neuronica 5, (Neuronic SA), los cuales fueron realizados mediante la estimulación con una matriz de diodos emisores de luz (google). Para el registro se colocaron electrodos de superficie de AgCL, ubicándose el electrodo activo en Oz, el electrodo de referencia sobre Fz y el electrodo de tierra sobre Fpz según el sistema internacional de colocación de electrodos 10-20. Se evaluó la aparición del componente P100 y su valor de latencia.

Todos los estudios neurofisiológicos fueron realizados en el estado de sueño espontáneo y con valores de impedancia por debajo de 5 Kohms.

Análisis Estadístico

Se realizó el cálculo de la media y desviación estándar así como la distribución de frecuencia de los factores de riesgo.

Consideraciones éticas

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de las Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Todos los padres o tutores de los niños que participaron en la investigación dieron su consentimiento informado para participar en la investigación.

IV. Resultados.

Se estudiaron 30 sujetos (21 del sexo masculino y 9 del femenino) con una media de edad de 2.13 meses +/- 1.16 DE. La media de la edad gestacional fue 36.84 semanas +/- 3.59 DE, de los cuales 12 (40 %) fueron pretérminos. El peso al nacer fue de 2.771g +/- 915.58 DE. La Tabla 1 muestra que los factores de riesgo natales fueron los más frecuentes y dentro de este grupo la prematuridad (37%) y la asfixia perinatal (47 %), con una mayor frecuencia de presentación en los varones (7/11 y 10/14 respectivamente).

Tabla 1. Distribución de los Factores de Riesgo.

Factor de Riesgo	N	%
Prenatales		
Sepsis vaginal	4	13.33
Amenaza de aborto	2	6.66
Anemia	3	10
Hipertensión Arterial Sistémica	5	16.66
Diabetes Mellitus	2	6.66
Natales		
Prematurez	11	36.66
Bajo peso	9	30
Apgar bajo	6	20
Asfixia Perinatal	14	46.66
Postnatales		
Crisis convulsivas	8	26.66
Sepsis	6	20
Hipoglicemia	1	3.33
Hidrocefalia	1	3.33
Hemorragias	1	3.33
Riesgo social	4	13.33

Fuentes: Expediente Clínico

Evaluación Neurofisiológica.

En la tabla 2 se muestran los resultados generales de las evaluaciones neurofisiológicas, siendo el electroencefalograma dado su conocida alta sensibilidad y los potenciales evocados visuales las que mostraron un mayor número de niños con alteraciones. La distribución de los resultados electroencefalográficos fueron: normal 5 (16.66%), con alteraciones ligeras 5 (16.66%), moderadas 18 (60%) y graves 2 (6.66%), no se obtuvieron trazados críticos. No se encontraron relaciones evidentes entre los resultados del electroencefalograma y los factores de riesgo neurológicos más frecuentes (asfixia perinatal, bajo peso al nacer y la prematuridad).

De los sujetos estudiados con PEV en el 100 % fue posible obtener el componente P100 sin embargo, en el 33.4 % dicho componente presentó alteraciones, las cuales estuvieron dadas

por prolongación de la latencia del componente P100 y disminución de su amplitud, sin embargo mostraban conservación en la morfología del componente. Los potenciales evocados auditivos tanto de tallo cerebral como de estado estable fueron los que mostraron un menor número de niños con alteraciones. Las alteraciones encontradas en los PEATC fue la elevación del umbral electrofisiológico entre 40 y 60 dB nHL de forma unilateral, las latencias absolutas de las ondas I, III y V se encontraron dentro de los límites normales así como los intervalos interpico I-III, III-V, I-V, en todos los casos compatibles con probables hipoacusias de conducción. Según la magnitud del daño 3 de ellas ligeras y 2 moderadas. Estos diagnósticos fueron corroborados mediante los PEAAe caracterizándose además la audición residual y el probable diagnóstico de hipoacusias de origen conductivo planteado en 5 sujetos fue confirmado en 2 a los 500 y 1000 Hz.

Tabla 2 Resultados generales de las pruebas Neurofisiológicas

Prueba Neurofisiológica	Normales N/%	Patológicos N/%
EEG	5/16.6	25/83.4
PEV	20/66.6	10/33.4
PEATC	25/83.3	5/16.7
PEAAe	28/93.3	2/6.7

EEG: Electroencefalograma, PEV: Potencial Evocado Visual, PEATC: Potencial Evocado Auditivo, PEAAe: Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral.



V. Discusión

El concepto de riesgo neurológico es aplicado a los niños que podrían tener una mayor probabilidad de presentar problemas neurológicos, transitorios o definitivos. Las lesiones neurológicas en los recién nacidos pueden tener un inicio en la etapa prenatal y se pueden explicar por la activación de cascadas inflamatorias que parecen predominar más en neonatos del género masculino como sucede en nuestra muestra y coincide con lo reportado por otros autores, (Perrone y col. 2002; Alcover-Blocha, 2004; Salinas y Peñazola, 2007) lo cual indica que pudiesen existir factores neuroprotectores para el género femenino.

La asfixia perinatal fue el factor de riesgo con mayor representatividad en este estudio, se reporta que el 5% ocurre antes del nacimiento, el 85% durante el parto y el 10% restante durante el período neonatal; la frecuencia de encefalopatía por asfixia es de 8.6 % a 89% y la frecuencia de secuelas neurológicas es de 11.2- 30.5%. El diagnóstico de un evento de asfixia perinatal implica el comienzo temprano de un síndrome neurológico neonatal. Los neonatos con asfixia perinatal que corren más riesgo de morir o presentar discapacidad neurológica posterior (Echandía y Ruíz, 2006).

En un estudio realizado por Castellanos y col. (2010); se estudiaron 32 recién nacidos con antecedentes perinatales de riesgo neurológico, de ellos 18 sujetos requirieron de la realización del EEG resultando patológico en el 100% de los casos. En nuestra investigación el 83% de los casos mostraron alteraciones en la actividad eléctrica cerebral, similares a las reportadas por Castellanos y col. (2010). Cabe señalar que nuestros registros no fueron realizadas de manera inmediata al evento asfíctico, por lo cual las alteraciones descritas pudiesen reflejar el efecto tardío de la misma sobre el proceso de maduración de la actividad eléctrica cerebral.

Existe una buena correlación clínica-EEG en los casos de Encefalopatía Hipóxico Isquémica (EHI) leve (generalmente un EEG normal) y severa (generalmente EEG patológico) y es en las situaciones de EHI moderada donde el EEG puede aportar una valiosa información pronóstica. (Fernández y col. 1988; Flores-Compadre y col. 2013; Azzopardi, 2010)

Un único registro de EEG prácticamente carece de valor pronóstico, siendo necesaria la realización de EEG seriados o evolutivos lo cual no fue objeto de estudio en esta investigación. Sin embargo, Alcover-Bloch y col. (2004) reporta que la obtención de un registro de un EEG patológico (crítico o con alteraciones graves) se asocia a una evolución desfavorable.

Los PEV en este estudio resultaron patológicos en 10 sujetos de ellos 6 eran prematuros, la latencia del componente P100 encontrado en estos sujetos podría estar afectada por factores relacionados con la maduración y la retinopatía de la prematuridad. Se ha observado que el mayor grado de afectación de los PEV realizados en recién nacidos a término con asfixia al nacer se correlaciona con una evolución neurológica peor. (Muttitt, 1991)

Los PEATC resultan de gran utilidad en la identificación de las pérdidas auditivas en sujetos que no cooperan, en los cuáles la exploración audiológica tradicional es poco confiable. Esta prueba es inocua, sencilla, objetiva, rápida, reproducible, y fiable: Sensibilidad: 100% y Especificidad del 90%, con una baja tasa de falsos positivos con tasa de falsos negativos igual a 0. (Protocolo de AEP, 2008).

Los resultados de esta investigación son similares a lo reportado por Delgado (2011), aproximadamente un 8% de los recién nacidos de alto

riesgo padecerán sorderas, que serán de moderada-grave a profundas en el 25% de los casos. Los PEAAe en esta investigación contribuyeron a la confirmación de las pérdidas auditivas. Para poder optar por una conducta terapéutica y rehabilitadora adecuada se requiere no sólo de la identificación de la pérdida auditiva mediante el PEATC sino también de la caracterización precisa de la audición residual mediante los PEAAe, para esto la estimación de los umbrales de audición para tonos puros de larga duración y a distintas frecuencias (audiograma) constituye un elemento esencial.

Las pérdidas auditivas (PA) constituyen un problema de salud, en la infancia afectando el desarrollo emocional y del lenguaje, así como su adaptación al medio social y familiar. Los avances más recientes en el diagnóstico de las pérdidas auditivas han estado dirigidos hacia el perfeccionamiento de los procedimientos audiométricos para edades tempranas. El impacto de una pérdida auditiva sobre la comunicación y el desarrollo cognitivo y emocional del niño es mayor mientras más severo y tempranos sea el trastorno.

La hipoacusia infantil es un importante problema de salud en todo el mundo: 1.3 por cada 1.000 niños nacen con una deficiencia auditiva significativa bilateral, y hasta 1.3 por cada 100 niños tienen una pérdida de audición leve o moderada (Davidson y col. 1989; Mauk y col. 1993). La incidencia de trastornos de la audición en los niños de alto riesgo es 10-14 veces mayor que la reportada en la población general (Stein y col. 1990). La pérdida total o parcial de la audición al nacer o en los primeros años de vida, si no es identificada y tratada, tiene efectos devastadores en el desarrollo del niño. Biológicamente, hay cambios en la estructura del cerebro, la integración sensorial multimodal y lateralización hemisférica. (Kurtzer y col. 1984; Webster, 1983)

Teniendo en cuenta que el intervalo entre la lesión neurológica inicial y el desarrollo de un daño permanente, ofrece una ventana de oportunidad para empezar algunas intervenciones terapéuticas con la finalidad de detener el daño o promover la evolución neurológica de los niños, es crucial hacer la identificación temprana de aquellos recién nacidos con riesgo alto, que puedan verse beneficiados por un manejo neuroprotector. (Echandia y Ruiz, 2006).

VI. Conclusiones.

Los resultados de esta investigación deben ser tomados con cautela teniendo en cuenta el tamaño de la muestra. Sin embargo, los mismos muestran los beneficios y ventajas de la realización de evaluaciones neurofisiológicas integrales en aquellos lactantes que presentan factores de riesgo neurológicos aún en ausencia de signos clínicos; lo cual facilita la realización de diagnósticos integrales más tempranos y permite iniciar conductas terapéuticas y neurorehabilitadoras adecuadas.

Resúmenes curriculares:

René Francisco Rodríguez Valdés. Doctor en Medicina. Especialista en Neurofisiología Clínica. Profesor Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Cuba. Investigador Auxiliar de la Academia de Ciencias de Cuba. Diplomado en Neuropediatría. Diplomado en Cronobiología.

Liane Aguilar Fabrè. Doctora en Medicina. Especialista en Neurofisiología Clínica. Profesora Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Cuba. Investigadora Auxiliar de la Academia de Ciencias de Cuba. Diplomado en Neuropediatría. Diplomado en Epilepsia.

Lorena Martínez Martínez. Licenciada en Enfermería. Maestra en Ciencias de Enfermería. Coordinadora de la Licenciatura en Fisioterapia. Facultad de Enfermería. UAQ. Diplomado en Neu-



rofisiología Clínica. Diplomado en Pediatría. Diplomado en Neonatología.

Enrique Alfredo López Arvizu. Médico cirujano. Profesor Facultad de Medicina. UAQ

Liliana Rubí Olvera Morales. Estudiante de la Licenciatura en Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro. Proyecto FOFIUAQ 2014

Ricardo Alexis Ornelas Flores. Estudiante de la Licenciatura en Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro. Proyecto FOFIUAQ 2014

Hebert Luis Hernández Montiel. Profesor-Investigador, SNI I Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería Celular. Clínica del Sistema Nervioso, Unidad de Diagnóstico e Investigación en Enfermedades del Sistema Nervioso del Departamento de Investigación Biomédica Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.

Referencias bibliográficas:

Alcover-Bloch, E., Campistol, J., Iriondo-Sanz, M. (2004). Convulsiones neonatales, experiencia en la unidad. *Revista de Neurología*, 38,808-812.

Amatruda, C., Gesell, A. (2006). Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño. México: Paidós, p. 29-42.

Azzopardi, D. (2010) Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86, 345-350. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.008.

Castellanos Navarro, KE., Ruíz Chávez, J., Flores Nava, G. (2010). Morbilidad neonatal en niños con factores de riesgo de daño neurológico. *Revista Mexicana de Pediatría*, 77, 189-193.

Chávez-Torres, R. 2003. *Neurodesarrollo neonatal e infantil*. México: Panamericana, p. 263-74.

Davidson, J., Hyde, ML., Alberti, PW. (1989). Epidemiologic patterns in childhood hearing loss: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 17, 226-39.

Delgado-Domínguez, JJ y Grupo PrevInfad/PAPPS. (2011). Infancia y Adolescencia. *Rev Pediat Aten Primaria*, 13, 279-97.

Echandía, C.A, Ruiz JG. (2006) *Apgar bajo al nacer y convulsiones neonatales. Desarrollo motor grueso en el primer año de vida*. Colombia Médica, 37, 21-30.

Fernández, GF, Verdú PA., Pérez HA., López MV, Roche, C., Quero, J. (1988). Valor pronóstico del electroencefalograma y la TAC cerebral en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An Esp Pediatr*, 29, 46-50.

Flores-Compadre, JL., Cruz, F., Orozco, G., Vélez, A. (2013). Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. *Rev. Chil Neuropsicol*, 8, 26-31.

García-Vázquez, G., Ortiz-Siordia, LE. (1992). Programa de estimulación múltiple temprana en productos de embarazo de alto riesgo. *Rev Med Fisiol Rehab.*, 4, 10-26.

Kurtzer, D., Hilpert, P., Kreutzer, J., Vaughan, H. (1984). Differential maturation of cortical auditory evoked potential to speech sounds in normal full term and very low birth weight infants. *Dev Med Child Neurol.*, 26, 466-75.

Mauk, GW., Cags, MA., Behrens, TR. (1993). Historical, political and technological context associated with early identification of hearing loss. *Ear Hear.*, 14, 2-10.

Muttitt SC, Taylor MJ, Kobayashi JS, et al. (1991). Serial visual evoked potentials and outcome in term birth asphyxia. *Pediatr Neurol*, 7, 86-90.

Organización Mundial de la Salud (2011). Manual para la vigilancia del desarrollo infantil (0-6 años) en el contexto de la AIEPI. Washington, D.C., 1-6.

Parmelle, AH., Haber A. (1973). Who is the risk infant? *Clin Obstet Gynecol.*, 16, 376-387.

Perrone S, Bracci R, Buoncore G. (2002). New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress. *Acta Pediatr Suppl.*, 91, 135-8.

Poo, P., Campistol, J., Iriondo, M. (2000) Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000.

Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. *Rev Neurol*, 31, 645-652.

Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Asociación Española de Pediatría. 2008 www.aeped.es/protocolos/

Salinas Álvarez ML, Peñaloza Ochoa L. (2007). Frecuencia de desviaciones del neurodesarrollo a los 18 meses de edad en pacientes con alto riesgo neurológico que acuden a estimulación temprana. *Bol Med Infant Mex.*, 64, 214-220.

Schapira, IT., Roy, E., Coritgiani, MR., Aspres, N, Benítez, A., Galindo, A., et al. (1998). Estudio

prospectivo de recién nacidos prematuros hasta los 2 años. Evaluación de un método de medición del neurodesarrollo. *Rev Hosp Mat Infant Ramón Sardá.*, 17, 52-8.

Stein, LK., Jabaley, T., Spitz, R., Stoakley, D., McGee, T. (1990). The hearing-impairment infants: patterns of identification and habilitation revisited. *Ear Hear.*, 11, 201-5.

Webster, D. (1983). Auditory neural sizes after a unilateral conductive hearing loss. *Exp Neurol.*, 79, 130-40.