

ORIGINAL

Edades de sedestación y marcha en recién nacidos pretérmino menores de 1.500 gr con displasia broncopulmonar

M.A. Marín Gabriel^{a,b}, E. Bergón Sendín^c, A. Melgar Bonís^c, N. García Lara^c, C. Rosa Pallás Alonso^{d,*} y J. de la Cruz Bértolo^e

^a Departamento de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^c Departamento de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Departamento de Neonatología, SAMID, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Unidad de Epidemiología Clínica, CIBERESP, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 14 de junio de 2010; aceptado el 19 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 18 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Displasia broncopulmonar;
Sedestación;
Marcha;
Recién nacido pretérmino

Resumen

Introducción: La incidencia de secuelas neurológicas en los recién nacidos pretérmino (RNPT) con displasia broncopulmonar (DBP) es considerablemente mayor que la de aquellos que no la presentan. Conocer la cronología de adquisición de los hitos motores puede servir para proporcionar mejor información a los padres acerca de la posible existencia de un retraso en el desarrollo. El objetivo del presente estudio es estimar la influencia que tiene la DBP sobre las edades de adquisición de la sedestación y la marcha en los RNPT < 1.500 g con exploración neurológica normal a los 2 años.

Pacientes y métodos: Estudio longitudinal con una cohorte de 885 RNPT con peso al nacimiento inferior a 1.500 g, ingresados en el Hospital 12 de Octubre entre enero de 1991 y diciembre de 2003. Las edades a las que se alcanzaban los hitos motores evaluados se establecían mediante entrevista con los padres. La comparación de medias se realizó mediante la t de Student y el test de Bonferroni.

Resultados: Los pacientes con DBP alcanzaron la sedestación a los $7,8 \pm 2m$ vs $7,1 \pm 1,3m$ en los RNPT sin DBP y la marcha a los $14,5 \pm 3,8m$ vs $13,4 \pm 2,5m$ ($p < 0,001$). Los pacientes con DBP tenían mayor riesgo de adquirir ambos hitos motores por encima del p90 (OR = 2,6 (1,6-4,1) para la sedestación y OR = 2,8 (1,6-4,8) para la marcha), efecto que se mantuvo tras ajustar por edad gestacional y peso al nacimiento.

Conclusión: La DBP, en el grupo de RNPT < 1.500 g con exploración neurológica normal a los 2 años, implica un retraso en la adquisición de la sedestación y la marcha.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: keka.pallas@gmail.com (C. Rosa Pallás Alonso).

KEYWORDS

Bronchopulmonary dysplasia;
Sitting;
Walking;
Preterm newborn

Ages of sitting up and walking in preterm newborns less than 1,500 G with bronchopulmonary dysplasia

Abstract

Introduction: Adverse neurological events in very low birth weight (VLBW) children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) are more frequent than in children without. An understanding of the ages when preterm infants acquire certain motor skills will give parents more appropriate information on motor development. The objective of the present study is to estimate the influence between BPD and the age of acquisition of sitting unsupported and independent walking in VLBW children with normal neurological examination at 2 years of corrected age.

Patients and methods: A longitudinal study was conducted on a cohort of 885 children with VLBW, admitted to the Hospital "12 de Octubre" between January 1991 and December 2003. Age for both skills was established by interview with parents. Means were compared with t-test and Bonferroni adjustment where appropriate.

Results: Both motor skills were acquired later in the group with BPD ($7.8 \pm 2m$ vs. $7.1 \pm 1.3m$ for sitting unsupported and $14.5 \pm 3.8m$ vs. $13.4 \pm 2.5m$ for walking) ($P < .001$). BPD was associated with delayed acquisition (above p90) of these skills, OR = 2.6 (1.6-4.1) for sitting and OR = 2.8 (1.6-4.8) for walking. Association was found after adjusting for gestational age (GA) and weight.

Conclusión: BPD was associated with delayed acquisition of both skills in VLBW children with normal neurological examination at 2 years.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Diversas entidades clínicas que tienen lugar en el recién nacido pretérmino (RNPT) durante su ingreso en una unidad neonatal tienen relevancia sobre el neurodesarrollo de los mismos a corto y largo plazo. Dentro de las diversas patologías que sobresalen a este respecto se encuentra la displasia broncopulmonar (DBP). Son diversos los avances en el manejo perinatal y en la asistencia respiratoria practicados en los últimos años encaminados a un intento de controlar la aparición de la misma, tales como administración de corticoides prenatales, empleo precoz de aminoácidos¹, utilización de ventilación no invasiva o empleo de volúmenes tidales bajos^{2,3}, sin embargo, hasta un 30% de los RNPT con peso < 1.000 g desarrolla DBP⁴.

La incidencia de secuelas neurológicas y el riesgo de presentar parálisis cerebral en los RNPT con DBP es considerablemente mayor que la de aquellos que no la presentan⁵⁻⁷. Pero además, hay otra serie de déficits que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con DBP, como alteraciones en la coordinación ojo-mano o menor puntuación en el coeficiente intelectual⁸⁻¹¹.

Conocer la cronología de adquisición de los hitos motores, junto a la historia personal de cada niño, puede servir para proporcionar mejor información a los padres acerca de la posible existencia de un retraso en el desarrollo que a su vez pueda implicar afectación de otras áreas (motoras o no), así como sobre el pronóstico motor del niño. Además supone una herramienta sencilla de cribado para detectar el grupo de grandes prematuros que, independientemente de otros factores de riesgo o bien, únicamente como consecuencia de la presencia de dichos factores, deben ser remitidos a atención especializada.

Diversos estudios han investigado las edades de adquisición de la sedestación y la marcha en RNPT, si bien son

escasos los que hacen referencia a la influencia de la DBP sobre la adquisición de ambos ítems.

El objetivo de este estudio es el de estimar la influencia que la DBP tiene sobre las edades de adquisición de la sedestación y la marcha en los RNPT < 1.500 g con exploración neurológica normal a los 2 años.

Material y métodos

Se desarrolló un estudio longitudinal con una cohorte de 885 RNPT con peso al nacimiento inferior a 1.500 g, ingresados en el Hospital 12 de Octubre entre enero de 1991 y diciembre de 2003. Los criterios de inclusión son: RN vivo con edad gestacional (EG) inferior a 37 s y peso al nacimiento inferior a 1.500 g; niños nacidos en nuestro centro o remitidos al mismo en las primeras 48 horas de vida; realización de al menos dos ecografías transfontanelares, una en los primeros 10 días de vida y al menos otra con más de 28 días de vida; asistencia al programa de seguimiento con al menos dos valoraciones en los primeros dos años de edad; y, finalmente, examen neurológico normal llevado a cabo a los 2 años de la edad corregida (EC)¹². Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no acudieron al programa de seguimiento o lo hicieron de forma incompleta, los fallecidos antes de la valoración a los 2 años de EC y aquellos que presentaban una exploración neurológica patológica dado que las edades de adquisición de ambos hitos motores podría verse modificada por la presencia de dicha secuela neurológica. El flujo de pacientes se expone en la [figura 1](#).

El cálculo de la EC se estableció restando a la edad real del paciente la diferencia existente entre las 40 semanas y la EG al nacimiento.

Las edades a las que se alcanzaban los hitos motores evaluados (sedestación sin apoyo y marcha independiente) se establecían mediante entrevista con los padres durante las visitas rutinarias a la consulta de seguimiento del hospital.

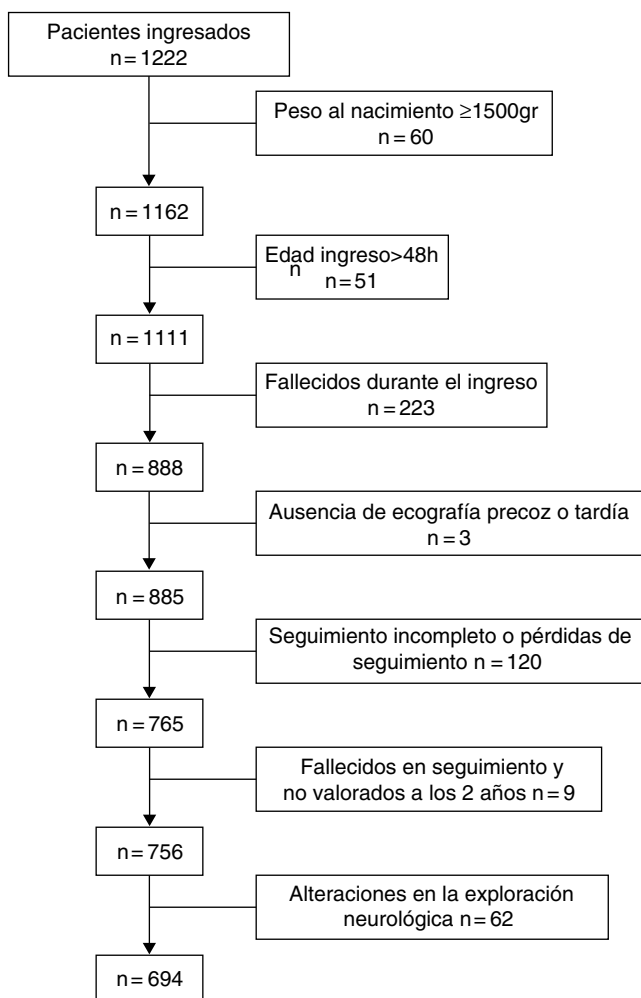


Figura 1 Algoritmo de distribución de los pacientes en el estudio.

Como medida temporal se empleó el mes completo, dado que la mayoría de los padres/cuidadores empleaban dicha referencia temporal cuando se les interrogaba acerca de la fecha de adquisición de ambos ítems. En aquellas ocasiones en que los padres reseñaban además las semanas a las que se alcanzaba un hito determinado (más frecuente en el caso de sedestación, dado que rutinariamente la visita clínica solía coincidir temporalmente con la adquisición de dicho ítem), se acordó únicamente emplear los meses completos para datar dicho momento. En el caso de discrepancia entre las edades referidas por los padres/cuidadores y el examen clínico realizado por el neonatólogo durante el seguimiento, se hizo uso de la edad referida por este último.

Se consideró que el hito motor "sedestación sin apoyo" se había alcanzado cuando el niño era capaz de, estando sentado, usar ambas manos para jugar sin ningún tipo de apoyo durante al menos un minuto.

Se consideró que el hito motor "marcha sin apoyo" se había conseguido cuando el niño era capaz de andar al menos 5 pasos sin necesidad de ningún tipo de soporte¹³.

Se consideró que el desarrollo motor a los 2 años era normal cuando no se apreciaban alteraciones durante la exploración neurológica en el tono, fuerza, reflejos o coordinación. Para establecer que el desarrollo motor de un

determinado paciente se encontraba alterado era preciso el consenso entre el neurólogo y el neonatólogo. En caso de falta de acuerdo acerca de la evolución, el caso particular era examinado de forma conjunta por ambos especialistas. Si tras dicha valoración seguía sin existir acuerdo entre ambos, se consideraba que el paciente no presentaba un desarrollo motor normal.

La EG se determinó mediante la ecografía realizada precozmente durante la gestación o bien mediante la fecha de última regla. En caso de discrepancia entre ambas superior a 2 semanas, el nuevo test de Ballard¹⁴ se empleó para datar clínicamente la EG.

La presencia de hemorragia intraventricular (HIV) se clasificó en grados 1, 2 o 3 de acuerdo a la clasificación de Papile et al¹⁵. El grado de lesión parenquimatosa se estableció de acuerdo a una adaptación de la realizada por Hesser et al¹⁶ y Kuban et al¹⁷. Durante su ingreso en la unidad neonatal se realizaron diversas ecografías transfontanelares de los recién nacidos. El protocolo específico de nuestra unidad incluye la realización de al menos dos ecografías en los primeros 10 días de vida, otra alrededor del mes de vida y otra próxima al alta.

El diagnóstico de DBP se definió como la necesidad de oxígeno a las 36 de edad posconcepcional^{18,19}.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables iniciales para conocer las características generales de la población de estudio. Los datos se presentan utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión: media, mediana, desviación típica y valores extremos. Se realizó la representación gráfica mediante gráficos de cajas que representan la mediana, los cuartiles 25 y 75, y los valores extremos. Los valores adyacentes representados en dichas gráficas son, para el valor "o" = $Q3 + 1.5(Q3 - Q1)$; y para el valor "*" = $Q3 + 3(Q3 - Q1)$; donde $Q3$ es el percentil 75 y $Q1$ es el percentil 25.

El estudio de la normalidad de las distribuciones se realizó con el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre los dos grupos se realizó con el contraste t de Student o test de Bonferroni para muestras independientes y la prueba de Mann-Whitney no paramétrica para variables continuas, y el test χ^2 y χ^2 corregido por continuidad para variables discretas.

Las medidas de frecuencia (prevalencia) se estimaron mediante el cálculo de sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para la estimación del riesgo se empleó la odds ratio (OR) con los IC del 95%.

Las variables que en el análisis univariante se asociaron a la presencia de retraso en la adquisición de sedestación y marcha se analizaron conjuntamente y la OR se estimó ajustada mediante regresión logística múltiple usando estimación de máxima verosimilitud no condicional. A excepción del cálculo de los IC de las medidas de frecuencia, el análisis se realizó mediante el programa de análisis estadístico estadístico SPSS v14.0. Todas las pruebas se realizaron en contraste bilateral.

Resultados

Los pacientes con diagnóstico de DBP presentaban con mayor frecuencia menor EG y peso al nacimiento así como mayor probabilidad de presentar $ROP \geq III$ con res-

Tabla 1 Características epidemiológicas de la población de estudio

	Población estudio (n = 573)	DBP (n = 121)	p
Esteroides prenatales	329 (62,1%)	66 (57,9%)	0,4
Múltiple	201 (35,1%)	33 (27,3%)	0,09
EG (sem)	29,8 ± 2,6	28,7 ± 3,7	<0,01
Peso RN < 1000g	151 (26,4%)	64 (52,9%)	<0,01
Sexo femenino	277 (48,2%)	62 (51,2%)	0,56
Peso RN < p10	381 (66,5%)	84 (69,4%)	0,53
ROP ≥ III	15 (2,9%)	18 (15,1%)	<0,01
HIV ≥ III	16 (2,8%)	4 (3,3%)	0,75

DBP: displasia broncopulmonar; EG: edad gestacional; HIV: hemorragia intraventricular; RN: recién nacido; ROP: retinopatía.

pecto al grupo de pacientes pretérmino sin diagnóstico de DBP (tabla 1).

Los pacientes con DBP presentaron un retraso en la adquisición de ambos hitos motores, alcanzando la sedestación a los $7,8 \pm 2m$ vs $7,1 \pm 1,3m$ en los RNPT sin DBP y la marcha a los $14,5 \pm 3,8m$ vs $13,4 \pm 2,5m$ ($p < 0,001$) (fig. 2).

Si bien la DBP implica una adquisición más tardía de ambos ítems, resulta más relevante desde el punto de vista clínico identificar si por sí misma puede suponer un aumento del riesgo de adquirir alguno o ambos hitos motores fuera del percentil de edad (p90 para la sedestación en el grupo de RNPT de 9m y para la marcha de 17m)¹². Se apreció mayor porcentaje de pacientes con DBP que adquirieron la sedestación (27,3% vs 12,6%, OR 2,6 (1,6-4,1)) y la marcha (21,4% vs 8,7%; OR 2,8 (1,6-4,8)) por encima del p90.

Dado que se observó correlación existente entre la EG y el peso al nacimiento con la presencia de DBP, se deter-

minó nuevamente la influencia de la misma sobre las edades de sedestación y marcha controlando por ambos factores. El análisis multivariante reveló que la DBP fue factor de riesgo independiente para adquirir tardíamente tanto la sedestación como la marcha tras ajustar por EG (modelo I, tabla 2) y peso al nacimiento (modelo II, tabla 2).

Discusión

En este estudio se aprecia que la DBP, en el grupo de RNPT < 1.500g con exploración neurológica normal a los 2 años, implica un retraso en la adquisición de la sedestación y la marcha, y que este efecto se mantiene tras realizar el ajuste por el peso al nacimiento y la EG.

Diversos autores han constatado el efecto deletéreo que sobre el neurodesarrollo posee la DBP. Así Short et al en un

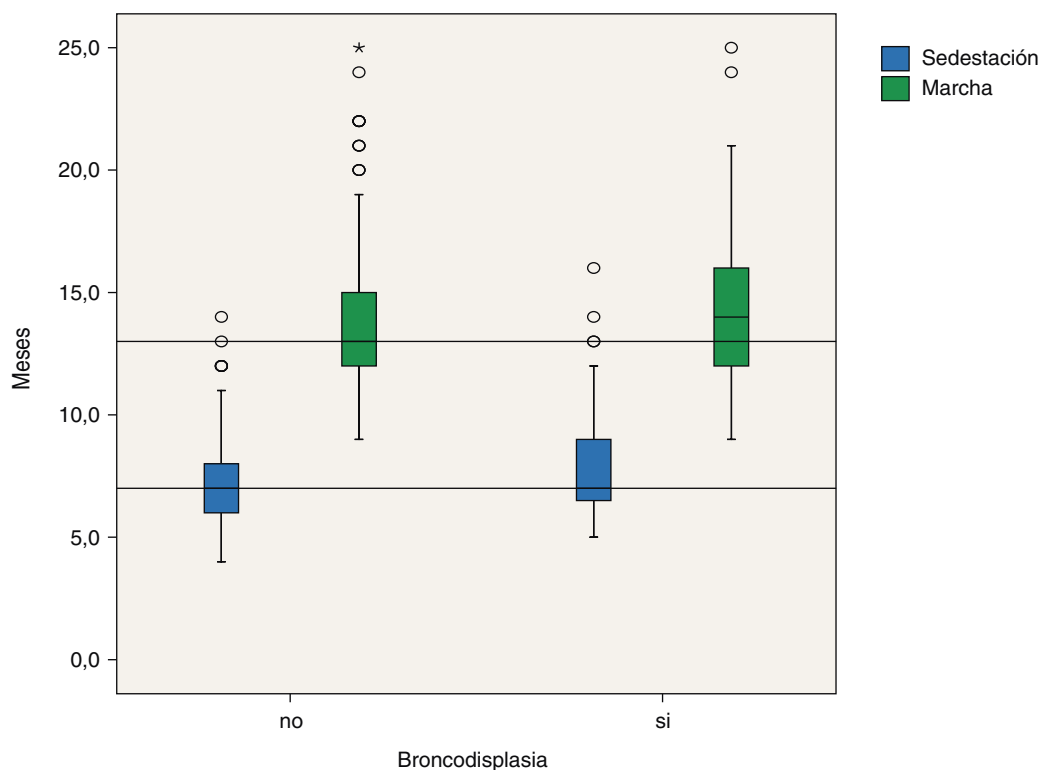


Figura 2 Edades de sedestación y marcha en los recién nacidos pretérmino (RNPT) con y sin displasia broncopulmonar (DBP). Las líneas horizontales representan las edades medias de sedestación (7,1 m) y marcha (13,4 m) en los RNPT sin DBP.

Tabla 2 Análisis multivariante sobre la influencia de la DBP en la adquisición tardía (>p90) de ambos hitos motores, ajustado por EG (Modelo I) y peso al nacimiento (Modelo II)

	Modelo I			Modelo II		
	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
Sedestación	2,72	1,6-4,63	<0,001	2,53	1,47-4,32	0,001
Marcha	2,95	1,68-5,2	<0,001	2,97	1,69-5,26	<0,001

DBP: displasia broncopulmonar; EG: edad gestacional.

estudio llevado a cabo con 99 pacientes con DPB de diverso grado, observaron cómo principalmente aquellos con DBP severa (n = 30) presentaban una peor valoración en los diversos test empleados, incluyendo la escala motora de Bayley²⁰. Igualmente Majnemer y colaboradores en un estudio llevado a cabo en pacientes con DBP con oxígeno domiciliario, observaron una peor puntuación en los test motores empleados en este grupo de niños⁶, resultados similares a los publicados por otros autores²¹⁻²⁵. No obstante, cabe destacar que en todos los estudios mencionados, el tamaño de muestra empleado es menor al aportado en nuestro trabajo; además, los criterios para definir DBP son variables, desde la necesidad de oxígeno a los 28d de vida hasta la necesidad de oxígeno domiciliario²⁶⁻³⁰. Hay que reseñar que salvo en contadas excepciones³¹, en la mayoría de los trabajos hallados se incluyen en el estudio del desarrollo motor de los pacientes con DBP a aquellos que presentan secuelas neurológicas, lo cual favorece los resultados descritos por los autores.

En nuestro estudio hemos realizado el análisis excluyendo a todos aquellos pacientes con DBP que presentaban alteraciones en la exploración neurológica. Finalmente, queda destacar que si bien en la literatura se describen los efectos adversos que sobre el neurodesarrollo posee la DBP, no hemos encontrado ningún artículo en el que se establezcan las edades de sedestación y marcha de este grupo de pacientes.

El retraso en el desarrollo de estos pacientes se ha ligado a diversos procesos que tienen lugar en ellos. Así, la DBP es más frecuente a menor EG y menor peso al nacimiento, siendo éstos factores que por sí mismos pueden tener un efecto negativo sobre el neurodesarrollo. En el estudio presentado observamos cómo la DBP supone un mayor riesgo de adquirir tardíamente ambos hitos motores y que este efecto se mantiene tras realizar el ajuste por ambos factores. Por otro lado, estos pacientes presentan con mayor frecuencia lesiones intracraneales del tipo de HIV o leucomalacia^{23,24}, teniendo ambas un impacto negativo en el desarrollo de los RNPT. Así mismo, durante el tiempo que dura el ingreso en las unidades neonatales, estos niños presentan frecuentes episodios de hipoxemia en asociación con periodos más o menos largos de desaturación así como de mecanismos respiratorios subóptimos, pudiendo generar todos ellos episodios más o menos prolongados de hipoxia cerebral con su posible implicación sobre las funciones motoras y mentales futuras^{25,26}. Igualmente, es probable que la estimulación y movilización de estos pacientes durante el periodo que dura su ingreso en las unidades neonatales sea menor que la recibida en pacientes sin DBP, como consecuencia de las limitaciones de la movilidad que pueden ocasionar los diferentes

mecanismos que proporcionan oxígeno suplementario. Del mismo modo, alguna de las terapias empleadas en ellos tales como la administración de corticoides postnatales pueden poseer un efecto perjudicial sobre la evolución de estos pacientes²⁷. En el estudio presentado, un 24% de los RNPT con DBP recibieron corticoides postnatales, sin que se apreciara que éstos tuvieran efecto en la adquisición de ambos hitos motores.

Finalmente, diversos investigadores han apreciado que los padres cuyos hijos precisan oxígeno al alta presentar mayor estado de ansiedad que mejora a medida que disminuye la dependencia del oxígeno de estos y mejora la salud respiratoria. Es posible que este aumento de la ansiedad en los cuidadores limite a la familia a la hora de enfocar sus energías en optimizar el desarrollo neurológico de su hijo, dado que tienden a disminuir la relación con otros niños de su edad por temor al contagio de infecciones respiratorias que conlleven recaídas e ingresos hospitalarios²⁸.

Limitaciones

Cerca del 15% de los pacientes que se incluyeron en el estudio no realizaron el seguimiento de forma completa o bien no acudieron en ningún momento al mismo. Las características perinatales de estos pacientes no difieren de la población incluida en este estudio, si bien presentaban mayor riesgo social²⁹ y mayor proporción de BPEG. Dado el moderado número de pérdidas en el seguimiento los resultados en el estudio pueden haberse visto alterados.

La forma de datar las edades de adquisición de ambos ítems motores puede ser considerada como una limitación del estudio, dada la dificultad que pueden tener los padres en establecer el momento exacto al cual sus hijos adquirirían la sedestación y la marcha. No obstante, el hecho de emplear como unidad de medida el mes permite disminuir este posible error. Además, es muy probable que dado que la edad a la que se adquiriría la sedestación coincidía con un régimen de visitas más o menos frecuentes (trimestral), exista menor margen de error para determinar dicho hito motor.

Aún así, es posible que el grado de concordancia entre la edad observada por los padres y la apreciada por el neonatólogo sean dispares. En este sentido diversas publicaciones tratan acerca del grado de acuerdo existente entre padres y pediatras a la hora de valorar determinados test de desarrollo. Así, Skellern et al observaron un buen grado de acuerdo ($\kappa=0.79$) en el empleo del *Infant Monitoring Questionnaires* a las edades de 12 y 48 m en prematuros

de EG inferior a 31 s³⁰. Del mismo modo, Bortolus et al valoraron el grado de acuerdo existente entre padres y pediatras a la hora de determinar el desarrollo a los 18 m de edad. Para ello emplearon alguno de los ítems del *Griffiths' Developmental Scales* apreciando un buen grado de acuerdo sobre todo en relación a los ítems motores gruesos ($\kappa=0.97$)³¹.

A pesar de estas limitaciones, este estudio prospectivo en el que se incluyen un gran número de pacientes y en el que los criterios de inclusión son muy estrictos, podemos afirmar que los resultados obtenidos pueden ser representativos de la población de RNPT con DPB y peso al nacimiento inferior a 1.500 g, y con ausencia de alteraciones neurológicas a los 2 años de EC.

En conclusión, La broncodisplasia, de forma independiente, implica un retraso en la adquisición de ambos hitos motores. Conocer qué factores perinatales o del seguimiento modifican la consecución de ambos ítems puede ayudar a la hora de decidir qué grupo de pacientes puede verse beneficiado del empleo de los diversos recursos disponibles tales como remitirlos a centros de estimulación precoz o derivación a otros profesionales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el personal sanitario que trabaja habitualmente en el cuidado de estos pacientes.

Bibliografía

- Sosenko IR, Innis SM, Frank L. Intralipid increases lung polyunsaturated fatty acids and protects newborn rats from oxygen toxicity. *Pediatr Res*. 1991;30:413–7.
- Ney L, Kuebler WM. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury. *N Engl J Med*. 2000;343:812–3.
- Sánchez Luna M. Neonatal respiratory assistance: current trends. *An Pediatr*. 2009;70:107–10.
- Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1632–9.
- Skidmore MD, Rivers A, Hack M. Increased risk of cerebral palsy among very low-birthweight infants with chronic lung disease. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:325–32.
- Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:53–60.
- 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.
- Katz-Salamon M, Gerner EM, Jonsson B, Lagercrantz H. Early motor and mental development in very preterm infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F1–6.
- Yeo CL, Chan C. Motor development of very low birthweight infants with chronic lung disease - a comparative study. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:411–6.
- O'Shea TM, Goldstein DJ, deRegnier RA, Sheaffer CI, Roberts DD, Dillard RG. Outcome at 4 to 5 years of age in children recovered from neonatal chronic lung disease. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38:830–9.
- Moon NM, Mohay HA, Gray PH. Developmental patterns from 1 to 4 years of extremely preterm infants who required home oxygen therapy. *Early Hum Dev*. 2007;83:209–16.
- Marín Gabriel MA, Pallas Alonso CR, de la Cruz BJ, Caserio CS, López MM, Moral PM, et al. Age of sitting unsupported and independent walking in very low birth weight preterm infants with normal motor development at 2 years. *Acta Paediatr*. 2009;98:1815–21.
- Neligan G, Prudham D. Norms for four standard developmental milestones by sex, social class and place in family. *Dev Med Child Neurol*. 1969;11:413–22.
- 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;119:417–23.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92:529–34.
- Hesser U, Katz-Salamon M, Mortenson W, Flodmark O, Forsberg H. Diagnosis of intracranial lesions in very low birth weight infants by ultrasound: Incidence and association with potential risk factors. *Acta Paediatr*. 1997;419:16–26.
- Kuban KC, Allred EN, Dammann O, Pagano M, Leviton A, Share J, et al. Topography of cerebral white-matter disease of prematurity studied prospectively in 1607 very-low-birthweight infants. *J Child Neurol*. 2001;16:401–8.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723–9.
- Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:2–3.
- Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:1082–7.
- Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN, Chou HC, Lee WT, Kao HA, et al. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:51–7.
- Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics*. 1997;100:987–93.
- Teberg AJ, Pena I, Finello K, Aguilar T, Hodgman JE. Prediction of neurodevelopmental outcome in infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Med Sci*. 1991;301:369–74.
- Gerner EM, Katz-Salamon M, Hesser U, Soderman E, Forsberg H. Psychomotor development at 10 months as related to neonatal health status: the Stockholm Neonatal Project. *Acta Paediatr Suppl*. 1997;419:37–43.
- Sekar KC, Duke JC. Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1991;10:112–6.
- Singer L, Martin RJ, Hawkins SW, son-Szekely LJ, Yamashita TS, Carlo WA. Oxygen desaturation complicates feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia after discharge. *Pediatrics*. 1992;90:380–4.
- Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on morta-

- lity and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115:655–61.
28. Zanardo V, Freato F. Home oxygen therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia: assessment of parental anxiety. *Early Hum Dev*. 2001;65:39–46.
 29. López MM, Pallas Alonso CR, La Cruz BJ, Pérez AI, Gómez CE, Alba RC. Loss to follow-up and cerebral palsy. *An Esp Pediatr*. 2002;57:354–60.
 30. Skellern CY, Rogers Y, O'Callaghan MJ. A parent-completed developmental questionnaire: follow up of ex-premature infants. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:125–9.
 31. Bortolus R, Parazzini F, Trevisanuto D, Cipriani S, Ferrarese P, Zanardo V. Developmental assessment of preterm and term children at 18 months: reproducibility and validity of a postal questionnaire to parents. *Acta Paediatr*. 2002;91:1101–7.