

## Apgar bajo al nacer y convulsiones neonatales. Desarrollo motor grueso en el primer año de vida

CARLOS ARMANDO ECHANDÍA, M.D.<sup>1</sup>, JUAN GABRIEL RUIZ, M.D.<sup>2</sup>.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si haber tenido un Apgar bajo a los cinco minutos y/o convulsiones neonatales aumenta el riesgo de trastornos del desarrollo motor grueso, que se identifican como resultado anormal de INFANIB al año de edad.

**Diseño:** Cohorte histórica.

**Escenario:** Programa de seguimiento de recién nacidos de riesgo en un hospital de nivel 1 de complejidad, con una población de estrato socioeconómico bajo de Cali entre 1989 y 1997.

**Población:** Se incluyeron 287 lactantes que completaron un año de seguimiento en el programa. Intervenciones: No aplica.

**Desenlaces principales:** Frecuencia de compromiso neuromotor estimado mediante la prueba de INFANIB.

**Resultados:** Al año se evaluaron 80% de los niños que eran parte del programa. En 39 (13.6%) hubo un Apgar anormal a los 5 minutos. En 36 (12.5%) presentaron convulsiones neonatales, asociadas principalmente con asfisia perinatal severa e hipoglicemia. La prueba de INFANIB fue anormal en 47 niños para una incidencia acumulada de 16.4% y una densidad de incidencia de 1.3 casos nuevos por 100 lactantes-año. La presencia de convulsiones se asoció con un INFANIB anormal (RR crudo = 2.39 IC 95% 1.37-4.16). No hay modificación de efecto entre Apgar bajo y convulsiones. De los potenciales modificadores de efecto sólo el antecedente de meningitis bacteriana confundió el estimativo de la asociación entre convulsiones y un INFANIB anormal.

**Conclusiones:** Tanto las convulsiones neonatales como la meningitis bacteriana se asociaron independientemente con un INFANIB anormal al año. Las convulsiones son un factor de riesgo importante (RR ajustado = 2.51 IC 95% 1.10-5.72) y fácil de reconocer que permite al clínico identificar pacientes con alto riesgo de compromiso neuromotor durante el primer año de vida.

**Palabras clave:** INFANIB; Convulsiones neonatales; Seguimiento de recién nacidos; Desarrollo motor grueso.

*Low Apgar score and neonatal seizures: neuromotor development at 1 year age*

### SUMMARY

**Objective:** To assess the putative association between 5 minutes Apgar score, neonatal seizures and neurodevelopmental delay (INFANIB test) performed at 1 year of corrected age.

**Design:** Historic cohort.

**Setting:** A first level hospital in Cali, Colombia (1989 to 1997); Subjects came from a low socioeconomic stratum population.

**Study subjects:** A total of 287 infants who completed the 1 year follow up program were included. Interventions: not applicable

**Main outcome measures:** Incidence (cumulative and density) of neuromotor abnormalities (abnormal INFANIB test) at 1 year of age.

**Results:** Compliance with program visits was 80%. Thirty nine (13.6%) infants presented low 5 minutes Apgar score. Thirty six (12.5%) infants presented neonatal seizures, associated mainly with neonatal asphyxia and hypoglycemia. Forty seven infants had an abnormal INFANIB test (cumulative incidence 16.4% and incidence density 1.3 new cases per 100 infants-year). A significant association between neonatal seizures and an abnormal INFANIB was found (RR crude 2.39 IC 95% 1.37-4.16). Low 5 minutes Apgar score is not an effect modifier neither a confounder of the association between neonatal seizures and an abnormal INFANIB. Exploring the presence or absence of effect modification only bacterial meningitis, demonstrated a role as confounder for the association between seizures and INFANIB results.

1. Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.  
e-mail: cechandia@emcali.net.co

2. Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.  
e-mail: jruijz@javeriana.edu.co

Recibido para publicación junio 30, 2005    Aceptado para publicación enero 17, 2006

**Conclusions:** Both neonatal seizures and bacterial meningitis were independently associated with abnormal INFANIB results. Neonatal seizures are not only an important risk factor (adjusted RR = 2.51 IC 95% 1.10-5.72), but an easily identifiable one that can help the physician taking the medical history to identify patients at high risk for neuromotor abnormalities during the first year of life.

**Key words:** *INFANIB test; Neonatal seizures; High-risk infant follow-up; Neurodevelopment.*

A nivel mundial y desde la década de 1960, las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) han aumentado la supervivencia y posterior egreso a casa de un número cada vez mayor de neonatos de alto riesgo, desde prematuros de muy bajo peso con supervivencia de más de 70% en aquellos con peso al nacer menor de 1500 gramos, hasta neonatos a término severamente asfixiados<sup>1-2</sup>. Estos avances en el cuidado crítico neonatal si bien han mejorado las tasas de supervivencia, no han conseguido controlar completamente la aparición de una serie de secuelas en el neurodesarrollo en una fracción significativamente elevada de sobrevivientes. Las secuelas incluyen parálisis cerebral, retardo mental, epilepsia, trastornos en la alimentación, déficits auditivo, visual, de la atención, hiperactividad y labilidad emocional, con fracasos posteriores en el aprendizaje. La tasa de alteraciones neurológicas severas en prematuros menores de 1500 gramos ha permanecido entre 10% y 30%, con resultados menos favorables para aquellos neonatos severamente asfixiados<sup>1-4</sup>.

La asfixia perinatal de severidad suficiente como para causar encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) puede elevar la mortalidad neonatal y dejar secuelas neurológicas. Los neonatos con encefalopatía moderada, tienen relativamente baja mortalidad (5%) y secuelas neurológicas entre 20% y 40% de los sobrevivientes. Pero aquellos con EHI severa tienen una alta probabilidad de morir (75%) y entre 60% y 100% de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas severas<sup>2,5-7</sup>.

El diagnóstico de un evento de asfixia perinatal implica no sólo el comienzo temprano de un síndrome neurológico neonatal sino también acidosis metabólica significativa y persistente (pH en sangre de cuero cabelludo o de cordón umbilical menor de 7 y déficit de base mayor de 12); esta última estrategia que no está disponible en el manejo de recién nacidos de riesgo en hospitales de niveles 1 y 2 de complejidad y en muchas instituciones de nivel 3<sup>8,9</sup>.

Los neonatos con asfixia perinatal que corren más

riesgo de morir o presentar discapacidad neurológica posterior son los que presentan puntuaciones de Apgar bajas persistentes, otros signos neurológicos y convulsiones en las primeras 48 horas de vida<sup>10</sup>.

El Proyecto Perinatal Nacional Colaborativo confirmó el valor de las puntuaciones bajas de Apgar menor de 3 a los 10, 15 y 20 minutos de vida, al producir unos índices de mortalidad de 18%, 48% y 59%, respectivamente. La probabilidad que se produzcan secuelas neurológicas se aumenta entre 2 y 5 veces, cuando se presentan además convulsiones neonatales<sup>4,11-12</sup>.

Para otros autores el Apgar bajo al nacimiento no demuestra ser un indicador pronóstico adecuado para identificar niños con riesgo de trastornos del desarrollo neurológico. En su opinión, el Apgar bajo indica más bien la necesidad de reanimación adecuada y eventualmente la efectividad de los esfuerzos de reanimación<sup>8</sup>.

El propósito del presente estudio es identificar indicadores clínicos sencillos y confiables, recuperables de la historia clínica de egreso, y de modo supuesto fácilmente identificables por el observador, del pronóstico del desarrollo neurológico de estos niños. En particular se desea determinar si el puntaje de Apgar a los cinco minutos de vida y/o la presencia o ausencia de convulsiones neonatales, se asocian con trastornos del desarrollo motor grueso, desenlace medido con la prueba de filtro (tamizado) INFANIB, que se hace corregida al año de edad.

## MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional analítico en una cohorte histórica de recién nacidos de riesgo a quienes se les hizo seguimiento durante su primer año de vida en el Centro Hospital Carlos Carmona de Cali, entre junio de 1989 y abril de 1997, donde se reciben los infantes egresados de las unidades neonatales de los niveles II y III de la ciudad. El Hospital Carlos Carmona está en la comuna 16 que corresponde al barrio de Unión de Vivienda Popular y forma parte del Distrito de Aguablanca, que tiene una población de estrato socioeconómico bajo. Los siguientes fueron los criterios de inclusión: problemas respiratorios manejados con ventilación mecánica y/o cámara cefálica, puntaje de Apgar menor de 7/10 a los cinco minutos, haber sufrido apneas a repetición (más de tres episodios), haber presentado signos neurológicos anormales como convulsiones, parálisis, hipo o hipertonia y alteración del estado de conciencia, meningitis bacteriana

confirmada por punción lumbar, hemorragia intracraneana, peri o intraventricular, hiperbilirrubinemia severa, e hipoglicemia sintomática.

**Criterios de exclusión.** Recién nacidos con síndromes dismórficos, malformaciones del sistema nervioso central o con infecciones intrauterinas, o con severo compromiso neurológico prenatal.

**Tamaño de muestra.** Se utilizó la fórmula para estudios de cohortes<sup>13</sup>, con una probabilidad (P1) de 15% de presentar un resultado anormal en la prueba de INFANIB al año, en los recién nacidos con una puntuación baja de Apgar a los cinco minutos de vida (los expuestos), P2 de 5%, para los recién nacidos con puntuación normal (no expuestos), un error  $\alpha$  y  $\beta$  permitidos de 5% y 20%, respectivamente, y a una sola cola, se calculó un tamaño de muestra de 108 expuestos y 108 no expuestos.

Con una probabilidad (P1) de 50% de presentar un resultado anormal en la prueba de INFANIB, en los recién nacidos con convulsiones (los expuestos), P2 de 15% para los recién nacidos sin convulsiones (no expuestos), un error  $\alpha$  y  $\beta$  permitidos de 5% y 20%, respectivamente, y a una sola cola, se calculó un tamaño de muestra de 20 expuestos y 20 no expuestos.

Los requisitos del tamaño de muestra para realizar el análisis multivariable por medio de regresión logística para evaluación ajustada de asociación entre las variables de interés (Apgar bajo y convulsiones neonatales) y el desenlace dicotómico (INFANIB normal vs. anormal) se dan por la fórmula  $m/10$ , donde  $m$  se determina con  $3n_1n_2/n^{14}$ .

Donde  $n$  es tamaño total de muestra,  $n_1$  el número de sujetos sin el desenlace y  $n_2$  los que presentan el desenlace. Si se incluyen 287 sujetos y se espera alrededor de 47 desenlaces (resultado de la prueba de INFANIB anormal), el máximo número recomendable de parámetros para el modelo sería once.

**Mediciones.** La variable desenlace fue el resultado de la prueba corregida de INFANIB (Batería Internacional Neurológica de Infante) al año de edad. La prueba arroja un resultado normal, transitorio y anormal. Para efectos del presente estudio el resultado final al año se categorizó en solo normal o anormal. Se definió como anormal al año haber obtenido transitorio o anormal y en forma consecutiva en los últimos tres controles. Durante el programa de seguimiento de recién nacidos de riesgo del Hospital Carlos Carmona, la prueba de INFANIB la efectuó la fisioterapeuta de la institución, en la forma que se desempeñan usualmente los servicios asistenciales. Las varia-

bles de exposición de interés fueron la puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida, colapsada en dos categorías: 0-6 y 7-10 y la presencia o ausencia de convulsiones neonatales. Esta información se obtuvo del formato de remisión del programa de seguimiento, con el que llegaban los niños al Hospital Carmona. Los pediatras o médicos generales que recibían a los recién nacidos, en los diferentes niveles de atención de la ciudad, eran los encargados de calificar el puntaje de Apgar.

Las variables de exposición de control fueron: edad gestacional (en semanas), peso al nacer (en gramos), peso para la edad gestacional (bajo, adecuado y grande), vía de nacimiento (parto o cesárea), parto en podálica (sí o no), nivel de atención del nacimiento (I, II o III), enfermedad de membrana hialina, hiperbilirrubinemia severa, hipoglicemia neonatal sintomática (<de 40 mg/dl), restricción del crecimiento intrauterino, meningitis bacteriana neonatal, trauma perinatal, hemorragia intracerebral, kernicterus, EHI, ventilación asistida y días de hospitalización.

**Plan de recolección de la información.** Uno de los autores (CAE) trasladó la información presente en los formatos del programa de seguimiento a un formato precodificado y revisó al mismo tiempo la presencia de errores, inconsistencias y datos faltantes, para ser corregidos. Luego digitó esta información mediante el paquete estadístico Epi-Info 6.04. Se utilizaron filtros de control de datos inadecuados o mal digitados (verificación lógica automática con el comando Check), a fin de asegurar la calidad del proceso de almacenamiento de la información. Una vez que se ingresaron todas las historias, se editó la información para buscar datos faltantes y fuera del rango lógico. Luego se exportó la base de datos al paquete Stata 8.0 para hacer el análisis estadístico.

**Plan de análisis.** Se procedió a realizar una descripción general de la población en estudio. Para describir las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central, (medias y/o medianas según fuera apropiado), medidas de dispersión y categorización. Las variables discretas fueron descritas con distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. No se consideró pertinente calcular medidas de precisión.

Se compararon las características basales entre los que terminaron o no el seguimiento y entre los expuestos y no expuestos a los factores de riesgo de interés, utilizando para las variables categóricas la prueba de  $\chi^2$  o la exacta de Fischer, y para las variables continuas la prueba de Willcoxon.

La densidad de incidencia de un resultado anormal de

la prueba de INFANIB se calculó al dividir el número de lactantes que tenían un resultado anormal por la sumatoria del tiempo de seguimiento en riesgo, según lo que aportó cada uno de los pacientes.

A fin de calcular la incidencia acumulada se dividió el número de lactantes con un resultado anormal, por el número total de niños con y sin el desenlace al final del período de observación. Luego se realizaron comparaciones no ajustadas y ajustadas del desenlace (un resultado anormal de la prueba de INFANIB al año) y las dos variables de exposición de interés (puntuación baja de Apgar a los 5 minutos y la presencia o ausencia de convulsiones neonatales).

Se hizo un análisis bivariable, pues se examinó la relación de cada una de las variables de exposición de control (características maternas, del nacimiento y del recién nacido) con el resultado de la prueba de INFANIB al año de edad, para determinar cuáles estaban asociadas y la magnitud aparente de su asociación.

Se evaluó la linealidad entre cada una de las variables independientes continuas y el desenlace gracias a una transformación logística y a una gráfica de dispersión de puntos. Si no mostraban linealidad se dicotomizaron en su mediana y entraron al modelo como variables diseñadas. Las variables independientes discretas que se asociaban con el desenlace, entraron al modelo como variables diseñadas.

Para escoger los potenciales modificadores de efecto cuya influencia se debe evaluar y así estimar de manera correcta la asociación de las variables independientes de interés (Apgar bajo a los 5 minutos de vida y convulsiones neonatales) y el desenlace, se candidatizaron las variables de exposición de control que en el análisis bivariado demostraron asociación «cruda» con el desenlace. Además para explorar su posible papel como agentes modificadores de efecto, se examinó si se equilibraba o no su distribución entre los sujetos con y sin Apgar bajo a los 5 minutos, y con y sin convulsiones neonatales. Sólo las variables con distribuciones no equilibradas (es decir, que se asocian estadísticamente con la exposición de interés) son candidatas a ser modificadores de efecto que se deben controlar al hacer el cálculo ajustado de los riesgos relativos.

Entre las potenciales variables modificadoras de efecto que se encontraron, se exploró la presencia de colinealidad, por medio de la matriz de correlación, según la prueba de Spearman. Si se encuentran dos variables con

un coeficiente de correlación de 0.2 ó mayor, sólo entrará al modelo una de las dos.

Se generaron términos de interacción multiplicativa entre ellas y con las dos variables de exposición de interés. Luego se inició el modelo de regresión logística de asociación, que tiene como variable desenlace el resultado de la prueba de INFANIB al año, las dos variables de exposición de interés, las variables de exposición potenciales modificadoras de efecto y los términos de interacción identificados previamente.

Con una prueba global o múltiple, para disminuir el número de pruebas estadísticas, se verificaron los términos de interacción para retirarlos todos o sólo algunos. Luego, al tener en cuenta el cambio en el riesgo relativo indirecto de convulsiones neonatales y el resultado de la prueba de Wald, se evaluó la confusión, a fin de sacar del modelo los términos de interacción y las variables potenciales modificadoras, para finalmente determinar la asociación ajustada de un puntaje de Apgar bajo a los cinco minutos y la presencia o ausencia de convulsiones neonatales con un resultado anormal de la prueba de Infanib al año de vida.

**Aspectos éticos.** De acuerdo con las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la investigación en salud, Resolución N° 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, las implicaciones éticas del presente estudio fueron mínimas, pues corresponden a un estudio sin riesgos, donde con el uso de los registros médicos de la cohorte de recién nacidos de riesgo en un programa de seguimiento, se diseñó un estudio observacional analítico, sin ninguna intervención en los pacientes. La información obtenida se mantuvo en absoluta confidencialidad y fue de uso exclusivo de los investigadores.

## RESULTADOS

Entre junio de 1989 y abril de 1997 ingresaron al programa de seguimiento de recién nacidos de riesgo del Centro Hospital Carlos Carmona, 371 lactantes, de los cuales 297 (80%) terminaron el seguimiento y 74 (20%) no lo terminaron. Para este estudio se excluyeron 10 del primer grupo y 8 del segundo por presentar anomalías neurológicas prenatales (Cuadro 1).

Al comparar las características basales entre los lactantes que terminaron el seguimiento y los que no lo terminaron, se encontró que éstos eran de menor riesgo. Presentaron menos ictericia y sus madres tuvieron menos

**Cuadro 1**  
**Diagnósticos de pacientes excluidos del estudio.**  
**Programa de seguimiento Hospital Carlos Carmona. Cali, 1989-1997**

| Diagnósticos           | n  | %     |
|------------------------|----|-------|
| Síndromes dismórficos  | 11 | 61.1  |
| Hidrocefalia congénita | 4  | 22.2  |
| Microcefalia congénita | 1  | 5.5   |
| Niño hipotónico        | 1  | 5.5   |
| Cardiopatía cianósante | 1  | 5.5   |
| Total                  | 18 | 100.0 |

**Cuadro 2**  
**Características sociodemográficas y clínicas neonatales.**  
**Programa de seguimiento Hospital Carlos Carmona. Cali 1989-1997**

| Característica   | Terminó n           | No terminó n           | Valor de p |
|------------------|---------------------|------------------------|------------|
| Riesgo rojo      | 183 (64%)           | 31 (47%)               | 0.017401*  |
| amarillo         | 104 (36%)           | 35 (53%)               |            |
| Sexo masculino   | 157 (55%)           | 46 (70%)               | 0.037188*  |
| Vía cesárea      | 117 (41%)           | 16 (24%)               | 0.018419*  |
| Edad gestacional | 36+4 (27-43)        | 37+4 (28-43)           | 0.058300   |
| Peso nacer       | 2269+936 (758-4780) | 2447 +- 873 (895-4000) | 0.156105   |
| Peso para edad   |                     |                        |            |
| Bajo             | 52 (18%)            | 11 (17%)               | 0.941454   |
| Adecuado         | 225 (78%)           | 53 (80%)               |            |
| Grande           | 10 (3%)             | 2 (3%)                 |            |
| Nivel nacimiento |                     |                        |            |
| Casa             | 0 (0%)              | 7 (10%)                | 0.00049*   |
| 1                | 52 (18%)            | 22 (33%)               |            |
| 2                | 35 (12%)            | 8 (12%)                |            |
| 3                | 199 (69%)           | 29 (44%)               |            |
| Apgar 1 minuto   |                     |                        |            |
| 0-3              | 31 (11%)            | 3 (5%)                 | 0.404392   |
| 4-6              | 66 (23%)            | 11 (20%)               |            |
| 7-10             | 190 (66%)           | 40 (74%)               |            |
| Apgar 5 minuto   |                     |                        |            |
| 0-3              | 4 (1%)              | 0 (0%)                 | 0.571977   |
| 4-6              | 35 (12%)            | 5 (9%)                 |            |
| 7-10             | 248 (86%)           | 48 (90%)               |            |

\* Diferencia estadísticamente significativa

**Cuadro 3**  
**Principales diagnósticos neonatales. Programa de seguimiento**  
**Hospital Carlos Carmona, Cali 1989-1997**

| Diagnóstico                          | Terminó n (%) | No terminó n (%) | Valor de p |
|--------------------------------------|---------------|------------------|------------|
| Prematurez                           | 164 (57)      | 31 (47)          | 0.1733824  |
| Sepsis                               | 109 (38)      | 25 (38)          | 0.900119   |
| Asfixia perinatal                    | 98 (34)       | 19 (29)          | 0.4909138  |
| Ictericia                            | 88 (30)       | 11 (16)          | 0.033152*  |
| Membrana hialina                     | 79 (27)       | 13 (20)          | 0.249738   |
| Taquipnea transitoria                | 76 (26)       | 18 (27)          | 0.9815027  |
| Restricción crecimiento intrauterino | 53 (18)       | 11 (16)          | 0.868849   |
| Convulsiones                         | 36 (12)       | 4 (6)            | 0.199538   |
| Hipoglicemia                         | 31 (11)       | 7 (10)           | 0.861817   |
| Broncoaspiración de meconio          | 25 (8)        | 5 (7)            | 0.957419   |

\* Diferencia estadísticamente significativa

pre-eclampsia y ruptura prematura de membranas que los lactantes que sí terminaron el seguimiento (Cuadros 2, 3).

No hubo diferencias en cuanto a edad gestacional, peso, talla, perímetro cefálico y puntuación de Apgar al nacer. Tampoco en el promedio de días de hospitalización y de oxígeno, ni en los diagnósticos y tratamientos recibidos (Cuadros 2, 3).

Al comparar las características basales entre los lactantes expuestos y no expuestos a convulsiones, se encontró en los primeros mayor proporción de puntajes bajos de Apgar al minuto y cinco minutos de vida. No se encontraron diferencias en cuanto a género, edad gestacional, peso al nacer, peso para la edad gestacional o vía de nacimiento (Cuadro 4).

Al comparar las características basales entre los lactantes expuestos y no expuestos a un Apgar bajo a los cinco minutos de vida, se encontró en los expuestos mayor proporción de varones. No se encontraron diferencias en cuanto a edad gestacional, peso al nacer, peso para la edad gestacional ni vía de nacimiento (Cuadro 5).

En total, 39 niños (13.6%) presentaron un puntaje de Apgar anormal (menos de 7 puntos) a los 5 minutos; de ellos, cuatro tenían Apgar entre 0 y 3 (10%), y los 35 restantes (90%) entre 4 y 6. Los cuatro menores que presentaron puntaje de Apgar entre 0 y 3 a los cinco minutos de vida fueron:

- Un niño prematuro de 30 semanas con peso bajo para la edad gestacional (1000 g), que desarrolló apneas, enfermedad de membrana hialina y requirió ventilación asistida.
- Un recién nacido a término con peso adecuado (3070 g), con trauma perinatal y parálisis de Erb.
- Un recién a término con peso adecuado (3500 g) con broncoaspiración de meconio, disfunción miocárdica y convulsiones.
- Un recién nacido posttérmino de 43 semanas con peso adecuado (2895 g), con broncoaspiración de meconio, disfunción miocárdica y convulsiones. Los cuatro tuvieron un

**Cuadro 4**  
**Características basales de expuestos y no expuestos a convulsiones neonatales. Programa de seguimiento Hospital Carlos Carmona, Cali**

| Característica   | Convulsión<br>n=36 | No convulsión<br>n=251 | Valor de p |
|------------------|--------------------|------------------------|------------|
| Sexo masculino   | 22 (61%)           | 135 (54%)              | 0.51775    |
| Vía cesárea      | 16 (44%)           | 101 (40%)              | 0.76504    |
| Edad gestacional | 38+3.5             | 35.6+4                 | 0.35260    |
| Peso al nacer    | 2796+811           | 2193+929               | 0.31065    |
| Peso para edad   |                    |                        |            |
| Bajo             | 6 (16%)            | 46 (18%)               | 0.93641    |
| Adecuado         | 29 (80%)           | 196 (78%)              |            |
| Grande           | 1 (3%)             | 9 (3%)                 |            |
| Apgar 1 minuto   |                    |                        |            |
| 0-3              | 10 (28%)           | 21 (8%)                | 0.0021*    |
| 4-6              | 7 (19%)            | 59 (23%)               |            |
| 7-10             | 19 (53%)           | 171 (68%)              |            |
| Apgar 5 minuto   |                    |                        |            |
| 0-3              | 2 (5%)             | 2 (1%)                 | 0.00878*   |
| 4-6              | 8 (22%)            | 27 (11%)               |            |
| 7-10             | 26 (72%)           | 222 (88%)              |            |

\* Diferencia estadísticamente significativa

**Cuadro 5**  
**Características basales de expuestos y no expuestos a Apgar bajo. Programa de seguimiento Hospital Carlos Carmona, Cali**

| Característica   | Apgar bajo<br>n=39 | Apgar normal<br>n=248 | Valor de p |
|------------------|--------------------|-----------------------|------------|
| Sexo masculino   | 28 (72%)           | 129 (52%)             | 0.03287*   |
| Vía cesárea      | 17 (43%)           | 100 (40%)             | 0.76504    |
| Edad gestacional | 36.8+4.7           | 35.8+4                | 0.35260    |
| Peso al nacer    | 2507+1030          | 2226+917              | 0.31065    |
| Peso para edad   |                    |                       |            |
| Bajo             | 5 (13%)            | 47 (19%)              | 0.83641    |
| Adecuado         | 33 (84%)           | 192 (77%)             |            |
| Grande           | 1 (2%)             | 9 (4%)                |            |

\* Diferencia estadísticamente significativa

**Cuadro 6**  
**Condiciones morbosas en los niños expuestos o no a convulsiones neonatales. Programa de seguimiento Hospital Carlos Carmona, Cali 1989-1997**

| Condición morboza                | Convulsión (=36) |        | OR<br>(IC 95%)  | p (Fischer) |
|----------------------------------|------------------|--------|-----------------|-------------|
|                                  | Sí               | No     |                 |             |
| Meningitis bacteriana            | 5 (14)           | 4 (1)  | 9.9 (2.1-47.2*) | 0.00206     |
| Hipoglicemia                     | 14 (39)          | 17 (7) | 8.7 (3.5-21.8)  | 0.000001    |
| Disfunción miocárdica            | 7 (19)           | 8 (3)  | 7.3 (2.1-24.4)  | 0.000846    |
| Broncoaspiración                 | 3 (8)            | 4 (1)  | 5.6 (0.9-31.5)  | 0.04460     |
| Broncoaspiración de meconio      | 7 (19)           | 18 (7) | 3.1 (1.08-8.8)  | 0.02405     |
| Edema cerebral                   | 3 (8)            | 4 (1)  | 5.6 (0.9-31.5)  | 0.04460     |
| Encefalopatía hipóxico isquémica | 10 (28)          | 3 (1)  | 32 (7.3-156.9*) | 0.00000     |

resultado normal de la prueba de INFANIB al año de vida.

Los 36 niños (12.5%) que presentaron convulsiones neonatales nacieron en promedio con mayor edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico que los 251 que no las presentaron. Además tuvieron mayor proporción de broncoaspiración de meconio, disfunción de miocardio e hipoglicemia que los que no las presentaron. En el Cuadro 6 se comparan las distribuciones de frecuencias de las condiciones morbosas en los niños expuestos o no a convulsiones neonatales.

De 287 lactantes, 47 terminaron con una prueba de INFANIB anormal al año de vida para una incidencia acumulada de 16.4%. Con los 47 pacientes que desarrollaron un resultado anormal en la prueba de INFANIB sobre los 3586.5 meses de seguimiento que aportaron todos los pacientes del estudio, la densidad de incidencia fue de 1.3 casos nuevos con una prueba de INFANIB anormal por 100 lactantes-año.

De los 240 que terminaron con una prueba normal, la gran mayoría (79%) permaneció normal durante el año de seguimiento, 15 (6%) iniciaron con un resultado transitorio de la prueba y 36 (15%) iniciaron con la prueba anormal para terminar normal. De los 47 que terminaron con la prueba anormal, 27 (57%) permanecieron anormales durante todo el año, 4 (8.5%) iniciaron con un resultado transitorio de la prueba y 16 (34%) iniciaron con la prueba normal para terminar anormal.

Al hacer comparaciones no ajustadas, de la asociación entre un puntaje bajo de Apgar a los 5 minutos y convulsiones neonatales con un resultado anormal de la prueba de INFANIB, no se observó asociación entre el Apgar bajo a los 5 minutos y la incidencia de INFANIB anormal: la razón de riesgos (RR) de presentar INFANIB anormal si se tiene algún grado de anormalidad en el puntaje de Apgar fue 1.5 (IC 95% 0.79-2.88). Por el contrario, la presencia de convulsiones neonatales se asoció con mayor frecuencia de INFANIB anormal: RR crudo 2.39 (IC 95% 1.37-4.16).

En las comparaciones ajustadas, de la asociación entre convulsiones neonatales y con un resultado anormal de la prueba de INFANIB, al estratificar por puntaje bajo de Apgar a los 5 minutos, la presencia de convulsiones neonatales fue más elevada en los sujetos que tenían Apgar anormal a los 5 minutos: 25.6% en comparación con 10.5% (p=0.016, prueba exacta de Fischer). Para explorar las modificaciones mutuas de efecto se hizo un

análisis estratificado con la prueba de Mantel y Haenzel. Los RR de INFANIB anormal al comparar niños con y sin convulsiones neonatales fueron 2.3 para sujetos con Apgar menor de 7 y 2.27 para niños con Apgar >7; se evidencia así que el puntaje de Apgar a los 5 minutos no interactúa ni confunde la asociación entre convulsiones neonatales y el desenlace de interés. El RR ajustado por medio de la prueba de Mantel y Haenzel fue de 2.29 (IC 95% 1.29-4.05).

|               | INFANIB |        | Total |
|---------------|---------|--------|-------|
|               | Anormal | Normal |       |
| Convulsión    | 4       | 6      | 10    |
| No convulsión | 5       | 24     | 29    |
| Total         | 9       | 30     | 39    |

Apgar <7

RR = 2.3

RR ajustado por medio de la prueba de Mantel y Haenzel=2.29 (IC 95% 1.29-4.05)

|               | INFANIB |        | Total |
|---------------|---------|--------|-------|
|               | Anormal | Normal |       |
| Convulsión    | 8       | 18     | 26    |
| No convulsión | 30      | 192    | 222   |
| Total         | 38      | 210    | 248   |

Apgar 7-10

RR = 2.27

Al efectuar comparaciones ajustadas, de la asociación entre un puntaje bajo de Apgar a los 5 minutos con un resultado anormal de la prueba de INFANIB, y estratificar por convulsiones neonatales, el RR ajustado por medio de la prueba de Mantel y Haenzel de INFANIB anormal en niños con y sin Apgar bajo a los 5 minutos no se diferenció del cálculo crudo: RR 1.28 (IC 95% 0.67-2.45).

|            | INFANIB |        | Total |
|------------|---------|--------|-------|
|            | Anormal | Normal |       |
| Apgar < 7  | 4       | 6      | 10    |
| Apgar 7-10 | 8       | 18     | 26    |
| Total      | 12      | 24     | 36    |

Convulsión neonatal

RR = 1.3

RR ajustado por medio de la prueba de Mantel y Haenzel = 1.28 (IC 95% 0.67-2.45)

|            | INFANIB |        | Total |
|------------|---------|--------|-------|
|            | Anormal | Normal |       |
| Apgar < 7  | 5       | 24     | 29    |
| Apgar 7-10 | 30      | 192    | 222   |
| Total      | 35      | 216    | 251   |

No convulsión

RR = 1.27

Como variables continuas potencialmente modificadoras de efecto se consideraron el peso al nacer, duración en días de administrar oxígeno durante la hospitalización neonatal y duración total de la hospitalización. Las variables continuas consideradas tienen una distribución que no es normal y por tanto se estudió su asociación con el desenlace en una prueba no paramétrica (la prueba de Wilcoxon). La variable días de hospitalización fue la única que resultó asociada estadísticamente ( $p=0.00190$ ).

En el Cuadro 7 están las variables dicotómicas que, al ser examinadas de modo individual mediante una prueba de  $\chi^2$  demostraron asociación estadísticamente significativa con un resultado anormal en la prueba de INFANIB al año de edad.

Para escoger los potenciales modificadores de efecto cuya influencia se debe evaluar y así estimar de manera correcta la asociación de las variables independientes de interés (Apgar bajo a los 5 minutos de vida y convulsiones neonatales) y el desenlace (anomalías del desarrollo motor grueso evaluadas con la prueba de INFANIB), se candidatizó a los factores que en el análisis bivariado demostraron

**Cuadro 7**  
**Variables dicotómicas asociadas con el desenlace.**  
**Programa de seguimiento Hospital Carlos Carmona,**  
**Cali 1989-1997**

| Variable                 | Riesgo relativo | IC 95%     | p (Fischer) |
|--------------------------|-----------------|------------|-------------|
| Riesgo rojo              | 4.77            | 1.95-11.69 | 0.000130    |
| Cirugía                  | 2.50            | 1.19-5.25  | 0.043894    |
| Convulsiones neonatales  | 2.39            | 1.37-4.15  | 0.006952    |
| Meningitis neonatal      | 3.68            | 1.92-7.0   | 0.007267    |
| Hidrocefalia             | 3.16            | 1.71-5.83  | 0.004691    |
| Kernicterus              | 6.43            | 4.9-8.44   | 0.004158    |
| Hemorragia intracerebral | 2.84            | 1.59-5.0   | 0.003766    |
| Disfunción miocárdica    | 2.64            | 1.34-5.22  | 0.021950    |
| Encefalopatía hipóxico I | 2.50            | 1.2-5.2    | 0.043894    |

asociación «cruda» con el desenlace: meningitis bacteriana neonatal, hidrocefalia, kernicterus, hemorragia intracerebral, disfunción miocárdica perinatal, EHI y días de hospitalización.

Al examinar su distribución entre los sujetos con y sin Apgar bajo a los 5 minutos, y con y sin convulsiones neonatales, se encontraron las siguientes variables discretas asociadas con convulsiones neonatales: meningitis bacteriana neonatal

(RR 8.71, IC 95% 2.45-30.9), disfunción miocárdica (RR 4.3, IC 95% 2.30-8.31) y EHI (RR 8.10, IC 95% 5-13).

Por su parte un Apgar bajo a los 5 minutos se asoció con disfunción miocárdica (3.96, IC 95% 2.1-7.45) y EHI (RR 6.32, IC 95% 3.85-10.3). La distribución de días de hospitalización fue similar tanto según convulsiones neonatales (medianas 12 y 13 días para niños con y sin convulsiones neonatales, respectivamente,  $p=0.967$  (prueba de Kolmogorov-Smirnov) como según Apgar bajo a los 5 minutos (medianas de 13 en ambos grupos,  $p=0.811$  (prueba de Kolmogorov-Smirnov).

La meningitis bacteriana, la disfunción miocárdica perinatal y la EHI son modificadores potenciales de efecto, al estar asociadas con convulsiones neonatales y un puntaje de Apgar, e indirectamente también en asociación con un resultado anormal en la prueba de INFANIB.

Por medio de la prueba de Spearman-Kendall se creó una matriz de correlación entre meningitis, disfunción miocárdica y EHI. Entre meningitis bacteriana, disfunción miocárdica perinatal y encefalopatía no se encontró colinealidad, pero entre disfunción miocárdica y encefalopatía sí hubo una colinealidad alta (prueba de Spearman-Kendall de 0.25). Entre estas dos variables, se decidió dejar la EHI para incluir en el modelo porque es más fácil de reconocer clínicamente que la disfunción miocárdica perinatal.

Se generaron 6 términos de interacción multiplicativos entre convulsiones neonatales, puntaje bajo de Apgar a los 5 minutos, meningitis neonatal y EHI.

El modelo de regresión logística inicial y completo contenía como desenlace la prueba de INFANIB al año, como variables de exposición de interés convulsiones neonatales y un puntaje bajo de Apgar a los 5 minutos, como potenciales modificadores de efecto meningitis neonatal, EHI y los 6 términos de interacción (11 parámetros).

Con una prueba global o múltiple se retiraron algunos términos de interacción. Luego al considerar el cambio en el riesgo relativo indirecto de convulsiones neonatales y el resultado de la prueba de Wald, se sacaron del modelo los restantes términos de interacción y todas las variables potenciales modificadoras, excepto meningitis bacteriana. En el modelo final quedaron en forma significativa las variables convulsión y meningitis neonatal (Cuadro 8).

La asociación no ajustada entre convulsiones neonatales y un INFANIB anormal al año de edad fue 2.39 (IC 95% 1.37-4.16) y en este modelo final la asociación después de controlar por meningitis bacteriana, fue 2.51 (IC 95% 1.10-5.72). La variable meningitis bacteriana se comportó como

**Cuadro 8**  
**Modelo de Regresión Logística Final (n = 287)**  
**Programa de seguimiento Hospital Carlos Carmona,**  
**Cali 1989-1997**

| Variable   | O Ratio | Error Estándar | Valor de Z | Valor de p | IC95%     |
|------------|---------|----------------|------------|------------|-----------|
| Convulsión | 2.5     | 1.055          | 2.20       | 0.028      | 1.10-5.72 |
| Meningitis | 4.8     | 3.519          | 2.18       | 0.029      | 1.17-20.0 |

LR  $\chi^2$  (2) = 11.91    Valor de p = 0.0026

una variable altamente asociada con un resultado anormal de la prueba de INFANIB al año de edad, y permaneció significativa en la mayoría de los modelos y por último con un OR ajustado de 4.85 (IC 95% 1.17-20.1), además como un modificador de efecto, en la asociación entre convulsiones neonatales y un INFANIB anormal al año.

## DISCUSIÓN

La tasa de cumplimiento en el seguimiento del programa en el que se basó el estudio fue 80%. Los 66 (20%) lactantes que no lo terminaron, mostraron similar proporción de exposición a puntajes bajos de Apgar a los cinco minutos y convulsiones neonatales como el grupo de niños que lo finalizó. Tampoco hubo diferencias significativas en aspectos tan importantes como edad gestacional, peso al nacer, la presencia de meningitis bacteriana, hidrocefalia, hemorragia intracerebral e hipoglicemia y fueron sistemáticamente de mejor pronóstico que los niños que completaron el seguimiento.

Estas características en este grupo de niños podrían subestimar la magnitud de la asociación entre convulsiones neonatales, un puntaje bajo de Apgar y un resultado anormal de la prueba de INFANIB, pero no cambiar la dirección de esta asociación como se buscó en el estudio<sup>15-17</sup>.

De los 36 niños que presentaron convulsiones neonatales, la mayoría (30) eran recién nacidos a término, con cuatro grupos de pacientes: el grupo más grande de 14 niños con asfisia perinatal, de los cuales la mitad tenía broncoaspiración de meconio. Un segundo grupo de 11 niños con hipoglicemia neonatal, de los cuales 4 eran desnutridos intrauterinos, otro grupo de 6 prematuros, cuatro con membrana hialina, y el último conformado por 5 niños con meningitis bacteriana neonatal. Este hallazgo está de acuerdo con lo que se informa en la literatura: la EHI es la primera causa de convulsiones en recién nacidos a término<sup>11</sup>.



De los 240 lactantes que terminaron el seguimiento con un resultado normal en la prueba de INFANIB al año de vida, 189 (79%) permanecieron normales durante todo el año de seguimiento, 15 (6%) iniciaron con un resultado transitorio en la prueba y en 36 (15%) el seguimiento empezó con resultados anormales para terminar con una prueba de INFANIB normal. La inmadurez neurológica en los recién nacidos a término y prematuros, durante los primeros meses de vida, puede dar resultados anormales de la prueba de INFANIB inicialmente. Otra posible explicación para pasar de un resultado transitorio o anormal a uno normal consiste en la intervención de neurólogos y fisioterapeutas, que recibió este grupo de niños (falsos positivos)<sup>5,16</sup>.

De los 47 lactantes que terminaron el seguimiento con un resultado anormal (incidencia acumulada de 16.4% y una densidad de incidencia de 1.3 casos nuevos por 100 lactantes-año), 27 (57%) permanecieron anormales durante todo el año de seguimiento, 4 (8.5%) iniciaron con un resultado transitorio en la prueba y 16 (34%) iniciaron con resultados normales para terminar con la prueba anormal.

Un estudio coreano que aplicó la prueba de INFANIB a lactantes de riesgo con el propósito de buscar la correlación entre sus resultados y el desenlace neuromotor final, no mostró errores al clasificar los niños inicialmente como normales o como anormales, pero cuando los resultados iniciales fueron transitorios, un poco más de la mitad terminó anormal<sup>18</sup>. En la cohorte de estudio, de 199 niños que iniciaron con un resultado normal, 16 (8%) terminaron con un resultado de INFANIB anormal; de 62 niños que iniciaron con un resultado anormal, 27 (43.5%) terminaron con un resultado de INFANIB anormal y de 18 niños que iniciaron con un resultado transitorio, sólo 4 (22%) terminaron con un resultado de Infanib anormal. Cuando Ellison *et al.*<sup>19</sup> describieron la construcción de la prueba de INFANIB, informaron una confiabilidad de 91% para clasificar correctamente el estado neurológico del menor, pudiendo dar 9% de falsos positivos<sup>19,20</sup>.

La fisioterapeuta que realizó la prueba de INFANIB en el programa de seguimiento de recién nacidos de riesgo en el Hospital Carlos Carmona, conocía los factores de riesgo de los niños y los resultados previos de la prueba durante su seguimiento, y pudo haber insistido más con aquellos niños con muchos factores o que venían transitorios o anormales. Además, este grupo de niños recibió intervención con terapia física, mayor educación y valoración por neurólogo pediatra. Esto refleja el desempeño usual de los

servicios asistenciales, con la mayor probabilidad por un lado, que en ese grupo de niños se descubra más la aparición del desenlace, que puede llevar a una mala clasificación diferencial (sesgo de búsqueda más intensa del desenlace), que aumentaría falsamente la magnitud de las asociaciones entre el resultado anormal de INFANIB y los factores de riesgo postulados, y además, otra confusión al pasar estos niños, por la intervención, a un estado normal al final del año, y disminuir falsamente la magnitud de las asociaciones<sup>15-17,21</sup>.

Al evaluar las dos variables de exposición de interés, convulsiones neonatales y un puntaje bajo de Apgar a los cinco minutos, con respecto al desenlace y al buscar modificaciones mutuas, la presencia de convulsiones neonatales se asoció con un resultado anormal de la prueba de INFANIB al año (RR crudo de 2.39 IC 95% 1.37-4.16).

Esta cohorte de lactantes es una cohorte de supervivientes, los recién nacidos asfixiados en forma severa murieron en las unidades neonatales de los niveles 2 y 3, sin alcanzar a ser remitidos a las salas de nivel 1. Esto llevó a que de los 39 niños con puntaje de Apgar bajo, casi todos (90%) se encontraron entre 4 y 6 (asfixia moderada) y sólo 4 niños entre 0 y 3/10 (asfixia severa) y un número bajo de sujetos con esta condición, lo que limitó precisar el cálculo del efecto. La variable puntaje de Apgar bajo no mostró interacción ni confusión en la relación entre convulsiones neonatales y un resultado anormal de INFANIB<sup>15</sup>.

Al evaluar las variables de exposición de control por medio de un análisis bivariado, siete se asociaron de manera individual y significativa con un resultado anormal de la prueba de INFANIB (trastornos neurológicos motores mayores) al año de vida; de estas variables, la meningitis bacteriana, la disfunción miocárdica perinatal y la EHI se comportaron como potenciales modificadores de efecto en este grupo de datos, al estar asociadas con las dos variables de exposición de interés y también de forma independiente con el desenlace.

El fenómeno fisiopatológico que origina la EHI en los neonatos, además se puede manifestar con disfunción miocárdica; por este motivo dio una colinealidad alta entre estas dos variables (prueba de Spearman-Kendall de 0.25), por lo que se decidió dejar para el estudio la variable encefalopatía, por ser de más fácil reconocimiento clínico que la disfunción miocárdica.

La presencia de convulsiones neonatales tuvo un RR crudo de 2.3 (IC 95% 1.37-4.15) para desarrollar alteraciones neurológicas motoras gruesas al año de edad. Después de

correr un modelo de asociación de regresión logística, la asociación entre convulsiones neonatales y un resultado anormal de la prueba de INFANIB, si se ajusta por meningitis bacteriana, fue 2.51 (IC 95% 1.10-5.72).

La meningitis bacteriana se comportó como una variable modificadora de efecto (interacción) y a la vez altamente asociada con un resultado anormal de la prueba de INFANIB (predictor independiente). La meningitis bacteriana puede producir lesiones neurológicas por un mecanismo distinto al de la asfixia perinatal, por vasculitis e infartos cerebrales<sup>5</sup>.

Las convulsiones neonatales y la meningitis bacteriana neonatal son factores de riesgo importantes y fáciles de reconocer que le permiten al clínico identificar pacientes con alto riesgo de compromiso neuromotor durante el primer año de vida e intervenir para planear su seguimiento y terapia física y ocupacional.

## CONCLUSIONES

- En este grupo de lactantes la presencia de convulsiones neonatales identifica a los niños con riesgo de trastornos del desarrollo motor grueso al año de vida.
- La meningitis bacteriana neonatal también identifica a los niños con riesgo de trastornos del desarrollo motor grueso al año de vida, como factor pronóstico y como modificador de efecto.
- La identificación temprana de neonatos con convulsiones y meningitis bacteriana, debe permitir la planeación de su egreso, así como la educación y consejería a la familia y la rápida inclusión en un programa de evaluación e intervención durante sus primeros años de vida, con el fin de disminuir secuelas neurológicas futuras.

## REFERENCIAS

1. Rey H, Aguilar LE. Seguimiento de neonatos de alto riesgo. *En: El recién nacido latinoamericano*. Rey H (ed.). Cali: ASPROMEDICA 1986. p. 343-371.
2. Allen MC. An overview of long-term outcome. *En: Witter FR, Keith LG (eds.). Textbook of prematurity*. Boston: Little, Brown & Co; 1993. p. 371-383.
3. Martínez E. Recién nacido de alto riesgo. *En: Martínez E, Martell M, Martínez G, Fayad S, Capurro H, (eds.). Perinatología neonatología*. Barranquilla: Ediciones UniNorte; 2000. p. 28-36.
4. Hill A, Volpe JJ. Hipoxic ischemic cerebral in the newborn. *In: Swaiman KF, Ashwal S (eds.). Pediatric neurology. Principles and practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 191-204.
5. Allen MC. The highRisk infant. The child with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 479-490.
6. Sarnat H, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
7. Bastidas JA. Asfixia perinatal. *En: Manual de protocolos en neonatología*. Starck C, Montes HF (eds.). Cali: Fundación Cirena; 1996. p. 275-282.
8. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: International Consensus Statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-1059.
9. Academia Americana de Pediatría. Uso y abuso de la escala de Apgar. *Pediatrics* 1996; 98: 114-142.
10. Swaiman KF, Russman BS. Cerebral Palsy. *In: Swaiman KF, Ashwal S (eds.). Pediatric neurology. Principles and practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 312-324.
11. Selected topics in neonatal neurology. *Emory pediatric neurology teaching syllabus-Neonatal neurology*. (fecha de acceso septiembre 8 de 2004). URL disponible en: <http://www.emory.edu/Peds/Neuro/ntsne001.htm>
12. Prieto JM. Parálisis cerebral. *En: Correa JA, Gómez JF, Posada R, (eds.). Fundamentos de pediatría*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1995. p. 2026-2032.
13. Dennis R. Cómo estimar el tamaño de muestra en investigación con humanos. *Acta Med Colomb* 1989; 14: 92-99.
14. Garrett JM. *Quantitative methods. Logistic regresion, survival analysis, and poisson regression*. Chapel Hill: University of North Carolina; 1995.
15. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Pronóstico. *En: Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH (eds.). Epidemiología clínica. Aspectos fundamentales*. 2nd ed. Baltimore: Masson Williams & Wilkins; 1998. p. 115-140.
16. Szklo M, Nieto FJ. Understanding lack of validity: Bias. *In: Szklo M, Nieto FJ, (eds.). Epidemiology Beyond the basics*. Maryland: Aspen Publishers Inc; 2000. p. 125-176.
17. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63.
18. Sung Y, Kang W. Infant Neurologic International Battery (INFANIB) as a predictor of neuromotor outcome in risk infants. The Nippon Foundation Library. (fecha de acceso septiembre 8 de 2004) URL disponible en <http://nippon.zaidan.info/seikabutsu/1997/00313/contents/097.htm>
19. Ellison P, Horn JL, Browning CA. Construction of an Infant Neurological International Battery (INFANIB) for the assessment of neurological integrity in infancy. *Phys Ther* 1985; 65: 1326-1331.
20. Charpak N, Ruiz JG, Figueroa Z, Tessier R, Cristo M, Vélez S, et al. Kangaroo mothers versus traditional care for newborn infants <2000 grams. A RCT. (fecha de acceso septiembre 8 de 2004) URL disponible en <http://kangaroo.javeriana.edu.co/abstract36.htm>
21. Gómez G, Ruiz JG. Diseño de un estudio de cohortes. *En: Ruiz A, Gómez C, Londoño D, (eds.). Investigación clínica: Epidemiología clínica aplicada*. Bogotá: Centro Editorial Javeriano (CEJA); 2001. p.187-201.