



UNIVERSIDAD METROPOLITANA DE CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
FACULTAD DE ARTES Y EDUCACIÓN FÍSICA
DEPARTAMENTO DE KINESIOLOGÍA

“Desarrollo de un sistema de alerta temprana de alteraciones en el
Neurodesarrollo
en Recién Nacidos de Pretérmino”

ACTIVIDAD DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN
CIENCIAS APLICADAS AL MOVIMIENTO Y LA COGNICIÓN

AUTOR: Florencia Piña Aguayo

TUTOR: Rodrigo Vergara Ortúzar

COTUTOR: Mauricio Cerda

A handwritten signature in black ink, reading 'Rodrigo V.', is positioned below the text of the tutor's name. The signature is written in a cursive style and is underlined.

SANTIAGO DE CHILE, 03-11-2023

Autorización

03/11/2023, Florencia Piña Aguayo, Rodrigo Vergara Ortúzar

Se autoriza la reproducción total o parcial de este material, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, siempre que se haga la referencia bibliográfica que acredite el presente trabajo y sus autores.

Dedicatoria

Para ti mamá, mi origen, mi fuerza, mi amiga, mi estrella

Te amo siempre

Agradecimientos

A mis mosqueteras, mi hermana Bárbara y mi sobrina Florencia, quienes me secuestraban y me obligaban a cerrar el computador, gracias por mantenerme feliz.

A mis amigas Dafne, Daniela y Ruth quienes me sostuvieron cuando todo se vino abajo, son las mejores!

A mi profesor y guía Dr. Rodrigo Vergara, quien creyó en este proyecto cuando yo desconfiaba de su viabilidad, muchas gracias por la confianza, paciencia y entusiasmo.

A mis amados prematuros y a sus familias quienes confiaron en esta idea y participaron en esta investigación, mis pequeños mis grandes maestros.

A la matrona Javiera Vásquez, quien me ayudó en el reclutamiento, me guardaba las fichas y le sacaba copia a las epicrisis, pero lo más importante siempre me animaba a seguir, Javi este proyecto también tiene un pedacito tuyo.

A mi colega Lorely Gómez, quien me ayudó en la clasificación de los videos dudosos, gracias por tu tiempo y disposición.

Al Dr. Mauricio Cerda, por su tiempo, ideas y ganas de participar en este proyecto.

A mis compañeros, quienes me han acompañado y enseñado en este viaje que partió en el 2022.

Tabla de Contenidos

1. Introducción	
1.1. Problema u oportunidad.....	pág. 10
1.2. Análisis del estado del arte.....	pág. 10
1.3. Solución.....	pág. 21
2. Propuesta	
2.1. Hipótesis y componente de investigación.....	pág. 22
2.2. Metodología de investigación.....	pág. 23
3. Resultados	
3.1. Caracterización de la muestra de estudio.....	pág. 32
3.2. Desarrollo de un clasificador de riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.....	pág. 35
3.3. Evaluación del impacto de comorbilidades en la calidad del movimiento de los bebés.....	pág.36
4. Discusión de resultados	pág.40
5. Perspectiva del componente de innovación y transferencia	
5.1. Propuesta de modelo de negocios	pág. 43
5.2. Capacidades, equipo, colaboradores y alianzas.	pág. 44
5.3. Impacto Potencial Económico y Social esperados.....	pág. 44
6. Referencias.....	pág. 46

Resumen

Los bebés prematuros son una población con un alto riesgo de morbimortalidad. El aumento de la sobrevivencia de bebés de baja edad gestacional ha cambiado la visión en el manejo y cada vez se presta más atención al riesgo de morbilidad a largo plazo, específicamente en la infancia y en la edad adulta. Cuando en las últimas tres décadas se han desarrollado numerosas herramientas para predecir los resultados funcionales de los recién nacidos prematuros, sigue siendo un campo joven y con amplio espacio de mejora. El uso del aprendizaje automático y la recolección de datos es un espacio fértil de crecimiento. Basándonos en este auge desarrollamos de un sistema de alerta temprana de alteraciones del neurodesarrollo usando un algoritmo de clasificación según los factores y comorbilidades perinatales y post natales utilizando como marcador de neurodesarrollo la evaluación de movimientos generales que estos bebés presentan en su etapa neonatal.

El propósito de este estudio es realizar un registro de las variables más conocidas como factores de riesgo que alteran el neurodesarrollo en recién nacidos de pretérmino y compararlos con el tipo de movimiento general que presentan estos bebés. Esto mediante el desarrollo de un clasificador que logre predecir el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo y de esta manera generar un sistema de alerta temprana para tomar medidas preventivas y de mitigación.

Palabras claves: Neurodesarrollo, Recién Nacido de Pretérmino, Prematuro, Movimientos Generales.

1. Introducción

En el ámbito de la salud, los datos clínicos y las estadísticas son fundamentales para mejorar la atención médica y la gestión en salud. Su uso eficiente puede mejorar significativamente la calidad de la atención permitiendo identificar patrones y tendencias en la población y así generar programas y políticas públicas basadas en decisiones informadas en cuanto a la salud de la población.(Ashton et al., 2023; Baker & Kandasamy, 2023a; Clarke et al., 2022)

En la actualidad, se plantea que estos datos también pueden ser utilizados con fines predictivos mediante el aprendizaje automático, un método que se mueve entre la estadística y la computación (Ashton et al., 2023; Clarke et al., 2022). Si bien, no es un concepto novedoso en la investigación médica o la atención clínica, la capacidad de procesar y comprender esta información altamente dimensional y longitudinal para beneficio clínico, ahora es mucho más alcanzable (Ashton et al., 2023).

En particular, los bebés prematuros son una población que acumula una gran cantidad de datos clínicos durante su etapa neonatal, siendo los menores a 25 semanas de edad gestacional los que más comorbilidades presentan en esta etapa (Cummings et al., 2015a; Hintz et al., 2011a; Numerato et al., 2015; Vogel et al., 2018a). Según la OMS, el número de nacimientos por año de bebés prematuros se acerca a los 15 millones. De acuerdo con revisión sistemática de Beck et al., 2010 , un 9,6% del total de partos son prematuros y de ellos el 74% son de tipo moderados y tardíos. En Chile, según el Instituto Nacional de Estadísticas (INE), 2017, el 8,6% del total de partos del año 2017 fueron prematuros; y de éstos el 1,3% fueron clasificados como prematuros extremos y un 7,2% como prematuros moderados y tardíos.

Los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de problemas de salud que pueden afectar negativamente su desarrollo cerebral y llevar a retrasos en el desarrollo cognitivo y motor. La prematurez se posiciona como un factor de riesgo para desarrollar alteraciones en el neurodesarrollo, lo que puede afectar en su capacidad de aprender, comunicarse, socializar y llevar a cabo sus actividades de la vida diaria. (Crilly et al., 2021a; Duncan & Matthews, 2018a; Gladstone et al., 2015; Hintz et al., 2011a; Jarjour, 2015a; *Preterm Birth*, 2007; Provenzi et al., 2017)

En nuestro país y según la Guía de prevención del parto prematuro (Ministerio de Salud, 2017) , existiría un incremento de la prevalencia de patologías respiratorias, neurológicas, alteraciones del desarrollo psicomotor y el riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles en prematuros extremos. Esto podría tener un impacto relevante tanto en el desarrollo del niño como a largo de su vida. Sin embargo, los sistemas de alerta actuales tienen un enfoque en la cura de las lesiones agudas y no consideran las potenciales dificultades a largo plazo en las etapas de infancia, adolescencia y adultez. La prematurez no sólo afecta al neurodesarrollo del bebé, también tiene un impacto económico y social, tanto para la familia como para el sistema de salud en donde el bebé nace.(Crilly et al., 2021b; Patel, 2016a; Vogel et al., 2018a)

Dentro de las complicaciones neurológicas a largo plazo, encontraríamos trastornos del desarrollo intelectual, trastornos de comunicación, trastornos del espectro autista (TEA), trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos específicos del aprendizaje, trastornos motores y Parálisis Cerebral (PC).

A pesar de que se ha estudiado ampliamente el neurodesarrollo en prematuros extremos, hay menos investigaciones que se enfocan en los bebés que nacen con una edad gestacional mayor 32 semanas (Ambalavanan et al., 2000a; Hintz et al., 2011a; Jarjour, 2015a, 2015b; Johnson, Evans, et al., 2015;

Larsen et al., 2022a; Ottolini et al., 2020; You et al., 2019a). Estos bebés también presentan riesgo de sufrir alteraciones en su neurodesarrollo, como tamaños más pequeños en el diámetro biparietal del cerebro, en el cuerpo calloso, en los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo, lo que puede constituir la base de algunos de los déficits del neurodesarrollo a largo plazo observados en niños prematuros moderados y tardíos. (Johnson, Evans, et al., 2015; Walsh et al., 2014a, 2014b; You et al., 2019a)

El perfil biológico y ambiental de un niño se relaciona estrechamente con su desarrollo, es así como se plantea un modelo que utiliza los datos del historial clínico de los prematuros recopilados de forma rutinaria por parte del equipo multidisciplinario que atiende al recién nacido puede determinar la vulnerabilidad del neurodesarrollo y de esta forma se desarrolló una herramienta predictiva de este tipo de alteraciones y de esta forma pretendemos potenciar y desarrollar estrategias de tratamiento temprano durante una etapa crítica del desarrollo cerebral, creando una ventaja para el niño, su familia y el equipo de salud. Afortunadamente, los programas de intervención temprana para bebés prematuros tienen una influencia positiva en los resultados del neurodesarrollo durante la infancia, con beneficios cognitivos que persisten en la edad preescolar. La intervención temprana requiere la identificación temprana de los bebés en riesgo, lo que sigue siendo un desafío significativo para el equipo de salud. (Baker & Kandasamy, 2023b)

1.1. Problema u oportunidad

Los bebés que nacen de forma prematura se encuentran en una etapa de rápido desarrollo cerebral marcada por eventos de neurodesarrollo complejos, lo que hace que el cerebro prematuro sea vulnerable a una serie de daños y conduce a una alta incidencia de impedimentos neurocognitivos, conductuales y motores de por vida. El origen multifactorial de estas alteraciones del Neurodesarrollo dificulta su comprensión, prevención y tratamiento, por lo que determinar cuáles son los factores perinatales y postnatales más influyentes en el desarrollo neuromotor del prematuro, podría permitir levantar banderas de alerta temprana y de esta forma tomar decisiones en cuanto al tratamiento intrahospitalario y seguimiento a largo plazo. Este proyecto intenta realizar un registro de las variables más conocidas como factores que alteran en el neurodesarrollo en recién nacidos de pretérmino y compararlo con la calidad de movimiento que estos bebés presentan mediante la evaluación de movimientos generales para luego desarrollar un clasificador que logre predecir el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo. Esto permitirá establecer un sistema de alerta temprana que active y ajuste protocolos de manera preventiva y acorde a las necesidades específicas de cada bebé.

1.2. Análisis del estado del arte

Existen algunos intentos por llevar el aprendizaje automático a las unidades de neonatología, por ejemplo mortalidad, sepsis y retinopatía del prematuro, siendo más escasos los estudios que han apuntado a predecir alteraciones en el neurodesarrollo. (Baker & Kandasamy, 2023b)

Cuando es un campo relativamente joven, el aprendizaje automático o machine learning está en un momento de auge en el ambiente clínico; es una rama de la inteligencia artificial que se enfoca en el desarrollo de algoritmos y modelos matemáticos que permiten a las computadoras aprender a partir de datos y experiencias previas, sin necesidad de ser programadas explícitamente para realizar una tarea específica (Ashton et al., 2023). Básicamente, se trata de enseñar a las máquinas a reconocer patrones y

tomar decisiones basadas en ellos. El incipiente aumento en el uso del aprendizaje automático en salud tiene implicancias significativas para las distintas áreas que para los distintos ámbitos de salud. La mejora de los resultados a través del descubrimiento de modelos de predicción de enfermedades y tratamiento, junto con la nueva agrupación de subgrupos de pacientes, son algunas de las áreas en las que el aprendizaje automático es muy prometedor. Si bien la inteligencia artificial se ha convertido en una herramienta de uso rutinario en nuestra vida a través de algoritmos de publicidad, selecciones de canciones o películas y el tamizado de correos electrónicos no deseados, la capacidad del aprendizaje automático para utilizar datos altamente complejos y dimensionales aún no ha alcanzado su máximo potencial en la atención médica (Ashton et al., 2023). Agrupar los datos clínicos (en este caso de los prematuros) y utilizar la Inteligencia Artificial para el desarrollo de algoritmos de clasificación y predicción del neurodesarrollo parece bastante adecuado más aun sabiendo que estos datos son los que rutinariamente se registran en las unidades de neonatología.

Los costos socioeconómicos asociados al parto prematuro son más altos a menor edad gestacional de nacimiento. La carga económica social anual asociada con el nacimiento prematuro en los Estados Unidos fue de al menos 26.800 millones de dólares en el 2005 y además se observa que el mayor riesgo de mortalidad y morbilidad es para aquellos bebés nacidos a edades gestacionales más bajas. Sin embargo, los bebés nacidos más cerca de la edad de término (37 SEG) representan el mayor número de partos y experimentan más complicaciones en comparación con los bebés nacidos a término y es una población que usualmente se deja sin seguimiento (Patel, 2016b; You et al., 2019b).

El prematuro se puede clasificar en tres tipos dependiendo de su edad gestacional de nacimiento, prematuro extremo con una edad gestacional de nacimiento menor a 32 semanas o cuyo peso de nacimiento sea inferior a 1.500 gr, prematuro moderado cuya edad gestacional de nacimiento va desde

las 32 -33+6 semanas y prematuro tardío cuyas edades de nacimiento van entre las 34-36+6 semanas de edad gestacional.

Es necesario considerar, que los prematuros moderados y tardíos presentan tamaños más pequeños en el diámetro biparietal del cerebro, en el cuerpo calloso, en los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo, todas ellas medidas con coeficientes de correlación intraclase superiores a 0,68, lo que apoya que el nacimiento prematuro moderado y tardío se asocia con un tamaño más pequeño de estas estructuras cerebrales en comparación con los bebés que nacen a término y pueden cursar con alteraciones en el neurodesarrollo (Johnson, Matthews, et al., 2015), potenciando la idea de que es necesario también considerar a estos pequeños para un seguimiento, al menos en la primera infancia. Estos cambios estructurales pueden constituir la base de algunos de los déficits del neurodesarrollo a largo plazo observados en niños prematuros moderados y tardíos. Se ha reportado que estos bebés tienen un riesgo significativamente mayor de retraso en las competencias sociales evaluadas a los 2 años de edad en comparación con bebés nacidos a término (26,4% vs. 18,4 %; riesgo relativo ajustado [RR] 1,28; IC del 95 %, 1,03-1,58); (Johnson et al., 2015).

Actualmente los estudios de trastornos del neurodesarrollo en prematuros están dirigidos, en su mayoría, a prematuros extremos, esto debido a que presentan mayor cantidad de secuelas neurológicas evaluadas a corto y largo plazo. Hintz et al., 2011, reporta que la tasa de trastornos del Neurodesarrollo de tipo moderada a severa evaluada a los 2 años de edad corregida sigue siendo excepcionalmente alta en niños cuyas edades gestacionales de nacimiento fueron más bajas y que de éstos un 85-90% de los nacidos entre las semanas 22 y 23 presentan secuelas neurológicas graves. Lo mismo reporta Cummings et al., 2015b para aquellos bebés nacidos bajo las 25 semanas, en donde no existen mejorías significativas en cuando a los resultados del neurodesarrollo, justificando así la necesidad de mantener a este grupo de prematuros en constante seguimiento neurológico.

Dentro de los factores que más influyen en el neurodesarrollo en la etapa neonatal en prematuros extremos podemos encontrar condiciones como el bajo peso de nacimiento y la baja edad gestacional (Edwards et al., 2011a) y patologías como la Hemorragia Intracraneana (HIC), Leucomalacia Periventricular (LPV), Ductus Arterioso Persistente (DAP), infecciones que incluyen meningitis y neumonía, convulsiones, dificultad respiratoria grave y la displasia broncopulmonar (DBP) (Duncan & Matthews, 2018b). La prevalencia de estos trastornos ha ido en aumento durante las últimas dos décadas (Larsen et al., 2022b; Vogel et al., 2018b) y se ha planteado que los daños producidos durante este tiempo pueden afectar negativamente varios procesos involucrados en el desarrollo del cerebro, incluida la migración neuronal, la sinaptogénesis, la mielinización, la maduración citológica y el desarrollo de receptores celulares (Jarjour, 2015a).

Con respecto a los prematuros moderados y tardíos, se asume que estos bebés, que no pasan por una larga hospitalización ni desarrollan gran cantidad de comorbilidades y que crecen de manera saludable como los bebés que nacen en edad de término, lo que ha significado que los controles de seguimiento de estos bebés sean los mismos que los que recibe un bebé que nace a término (You et al., 2019b). Es por esto que se vuelve una necesidad evaluar también a estos grupos y confirmar si efectivamente deberían ser tratados como bebés de término. Es importante considerar que en número los nacimientos prematuros moderados y tardíos son mucho más altos que los nacimientos de prematuros extremos.

Por otra parte, que el parto prematuro y los factores iatrogénicos inherentes a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) también traerían consecuencias en el neurodesarrollo de estos niños, agravando la lesión cerebral durante este período vulnerable de desarrollo (Perrone et al., 2010). Los tratamientos entregados en UCIN son totalmente necesarios para la supervivencia de estos niños, pero son procedimientos clínicos invasivos y dolorosos (intubaciones, punciones venosas, y cirugías). La alta

exposición al dolor también tiene repercusiones en las áreas motoras y cognitivas (Zwicker et al., 2013), y arrastra problemas emocionales y conductuales en la infancia (Provenzi et al., 2016).

Dentro de las necesidades más frecuentes en la UCIN encontramos el uso de Ventilación Mecánica y de oxígeno suplementario, los cuales, si son usados durante largos periodos de tiempo traen consigo alteraciones en la estructura y función pulmonar. El baro trauma producido por la Ventilación Mecánica Invasiva, el déficit de surfactante y la inmadurez estructural y funcional del pulmón, también afectan el neurodesarrollo en los prematuros que presentan daño pulmonar crónico. Grelli et al., (2021), encontró que los precursores de la displasia broncopulmonar (DBP) pueden predecir un daño de la materia blanca en recién nacidos de pretérmino y que el uso de oxígeno suplementario durante los primeros 14 días de vida se asocia de forma independiente con bajos resultados en pruebas de lenguaje y rendimiento cognitivo medido a través del test de Bayley-III a los 30 meses de edad corregida, destacando la importancia de las intervenciones dirigidas al manejo ventilatorio como una vía potencial para mejorar estos resultados.

Como hemos revisado, son muchos los factores que influyen en el neurodesarrollo de los recién nacidos de pretérmino; nacer antes de tiempo, la inmadurez estructural y funcional, sumado a un ambiente inadecuado, parece ser la causa de estas alteraciones. Bonifacio et al., (2010) plantea que la maduración cerebral en los prematuros es independiente del parto extremadamente prematuro y los resultados que se obtuvieron de las imágenes del tensor de difusión sugieren que las comorbilidades neonatales, en lugar de la prematuridad per se, serían las responsables de las alteraciones del desarrollo microestructural cerebral. De esta forma, las comorbilidades neonatales parecen ser factores de riesgo importantes para el desarrollo alterado del tracto corticoespinal.

Herramientas de evaluación del Neurodesarrollo

Actualmente, dentro de las herramientas de evaluación del estado neurológico del recién nacido, encontramos que la evaluación por medio de la neuroimagen es el procedimiento estándar en las UCIN y tiene como finalidad el diagnóstico y seguimiento de las lesiones estructurales cerebrales en los recién nacidos prematuros. Sin embargo, un estudio realizado por Ferriero, (2018) plantea que la ecografía cerebral es adecuada para evaluar la hemorragia intraventricular y la evolución de la hidrocefalia post hemorrágica pero que no logra determinar a cabalidad el grado de la lesión de la materia blanca ni pesquisar la patología cerebelosa, planteando que para un estudio más exhaustivo del estado de las estructuras del SNC la resonancia nuclear magnética sería mucho más efectiva en cuanto a la amplitud y especificidad. También reportaron que la capacidad de la resonancia para predecir resultados en el neurodesarrollo es superior a la ecografía cerebral.

Existen otras estrategias que no usan neuroimágenes para la evaluación y que también intentan orientar en el camino futuro del neurodesarrollo de estos bebés, los modelos de predicción de alteraciones en el neurodesarrollo son útiles para evaluar el rendimiento de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y permitirían realizar comparaciones entre centros con un ajuste adecuado para la gravedad de los casos que se tratan en cada uno de ellos (Moons et al., 2009). Las puntuaciones de gravedad de la enfermedad neonatal podrían estimar la probabilidad de mortalidad y morbilidad de un recién nacido y serían capaces de identificar a los bebés de alto riesgo para realizar intervenciones tempranas dirigidas a sus necesidades (Garg et al., 2018).

Dentro de las puntuaciones de gravedad de enfermedades neonatales, que ayudarían a predecir el riesgo de muerte y morbilidad de recién nacidos prematuros, encontramos al Índice de Riesgo Clínico para Bebés (CRIB) y la Puntuación para la Fisiología Aguda Neonatal (SNAP) (Reid et al., 2015). El Índice

de Riesgo Clínico para Bebés (CRIB), predice la mortalidad de los bebés nacidos menores a 32 semanas de edad gestacional, utilizando seis factores en su medición: Peso de nacimiento, Edad gestacional, Malformación congénita, exceso máximo de base en las primeras 12 hrs de vida, el mínimo de FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) utilizado en las primeras 12 Hrs de vida y el máximo de FiO₂ utilizado en las primeras 12 hrs de vida. Cabe resaltar que esta herramienta de evaluación se enfoca en las primeras 12 hrs de vida del recién nacido. Las puntuaciones de CRIB y sus componentes individuales de medición diferían significativamente entre los bebés con y sin alteraciones en el neurodesarrollo (Bührer et al., 2000; Lago et al., 1999).

Otra de las puntuaciones de gravedad de enfermedades neonatales es la puntuación para la Fisiología Aguda Neonatal (en sus versiones SNAP, SNAP-II, SNAPPE-III), esta herramienta es aplicable a cualquier bebé internado en la unidad neonatal. SNAP basa en 28 elementos recogidos durante las primeras 24 hrs de vida. La versión SNAP-II sólo recopila 6 variables; presión arterial media, temperatura, PaO₂/FIO₂, pH, convulsiones múltiples y producción de orina. SNAPPE-II, agrega peso al nacer, puntaje Apgar y si el bebé es pequeño para la edad gestacional. SNAP-II y SNAPPE-II tienen un alto nivel predictivo de mortalidad neonatal (Sotodate et al., 2022).

Estas puntuaciones de gravedad de enfermedad neonatal (CRIB, CRIB II, SNAP, SNAP-II y SNAPPE-II) se utilizan para evaluar el riesgo de mortalidad, alteraciones en el neurodesarrollo y el riesgo de desarrollar morbilidades como la displasia broncopulmonar (DBP) y la retinopatía del prematuro (ROP) en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer (Sotodate et al., 2022). Sin embargo, estudios posteriores que analizaron las puntuaciones CRIB y SNAP, encontraron que ambas herramientas no lograban predecir el neurodesarrollo a largo plazo u otras morbilidades (Bührer et al., 2000; Eriksson et al., 2007; Lago et al., 1999). Lo mismo ocurrió con las variables ajustadas para CRIB-II y se concluyó que tampoco lograba una predicción a largo plazo del estado del neurodesarrollo de los niños. Por otra

parte, otros estudios han respaldado una asociación entre las puntuaciones SNAP-II y SNAPPE-II y los resultados del desarrollo neurológico y el perímetro cefálico a los 24 meses de edad corregida. Se demostró que las puntuaciones altas de SNAP-II se correlacionan con resultados neurológicos, cognitivos y conductuales adversos hasta los 10 años en una gran cohorte (n=874) de niños extremadamente prematuros (Crilly et al., 2020.; Logan et al., 2017).

Son pocos los estudios que han evaluado la capacidad predictiva de las puntuaciones de gravedad de la enfermedad neonatal para la mortalidad o la morbilidad en lactantes extremadamente prematuros. Dentro de los últimos intentos en la búsqueda del desarrollo de predictores y que utilizan la tecnología como eje central, encontramos los acercamientos que ha hecho Ambalavanan et al., (2000, 2006, 2011), con la utilización del aprendizaje de máquinas. Uno de sus proyectos apunta a la predicción del riesgo de rehospitalización de los bebés post alta del servicio de neonatología y el otro proyecto a predecir alteraciones en el neurodesarrollo. Plantean que la ventaja de usar esta tecnología recae en que los algoritmos son capaces de "aprender" relaciones matemáticas entre una serie de variables independientes y un conjunto de resultados. Por lo tanto, tienen la capacidad de modelar relaciones complejas o no lineales que pueden ser dilucidadas por el modelo sin tener que considerar estas relaciones a priori (como se requiere normalmente cuando se utilizan modelos de regresión múltiple). No obstante, a pesar del uso de enfoques innovadores, ninguno de estos modelos difiere de otros estudios en fuerza predictiva (Ambalavanan et al., 2000, 2006, 2011; Crilly et al., 2020).

Dentro de las herramientas anteriormente descritas, encontramos que la gran mayoría recopila datos de las primeras horas de vida del recién nacido. Esto trae una limitación en la recopilación de los datos quedando fuera la información adicional de la evolución clínica del bebé durante su hospitalización. Por ejemplo, las comorbilidades que han sido estudiadas y que tendrían influencias negativas en el neurodesarrollo del bebé: Displasia broncopulmonar, Ductus Arterioso Persistente y Retinopatía del

prematureo (entre otras) y es probable que esta situación reduzca la precisión y cualquier predicción que se pueda realizar (Pollack et al., 2000). La revisión sistemática de Baker & Kandasamy, (2023b), agrupa los intentos por predecir las alteraciones en el neurodesarrollo en bebés prematuros utilizando el aprendizaje automático. En ella se ven cuatro enfoques de investigación que se describen a continuación:

Clasificación del neurodesarrollo como un resultado binario, utilizando escalas que actualmente evalúan el neurodesarrollo (Bayley-III, NSMDA o MSEL) y determinaban dos tipos de desarrollo: típico y atípico, pero este enfoque era problemático al definir el umbral que definía los límites entre típico y atípico ya que las escalas eran diferentes y no eran comparables entre sí.

Predecir el neurodesarrollo como un valor a escala continua, utilizando sólo una escala de evaluación (Bayley III), utilizaron redes neuronales convolucionales (CNN) obteniendo mejores resultados en comparación a los otros métodos empleados. Plantean que este método de análisis tiene una ventaja clave ya que pueden hacer conexiones más complejas entre las características e identificar relaciones no lineales.

Identificación de características asociadas con los resultados del neurodesarrollo, buscaron identificar las regiones del cerebro afectadas, las conexiones y otras características predictivas de los resultados del neurodesarrollo, además de estudios que consideraron variables clínicas y demográficas. Dentro de los estudios incluidos en esta categoría la gran mayoría encontró que las alteraciones en la materia blanca eran predictivas de los resultados del neurodesarrollo.

En esta línea de investigación, la identificación de las características se abordó desde una amplia variedad de formas, dificultando la comparación entre los métodos y por ende, se hace difícil, evaluar su capacidad predictiva.

Redes neuronales y otras técnicas de aprendizaje automático para predecir y comprender los resultados del neurodesarrollo (Random Forest, regresión logística y lineal, soporte de máquina vectorial). Donde se comparan los distintos resultados de estos métodos de análisis, se encontró que los estudios destinados a interpretar la información basada en imágenes, como los con Connectomas estructurales y funcionales, tendieron hacia las CNN y las FCNN. Mientras tanto, los estudios que consideraban variables clínicas o características cerebrales discretas tendieron hacia enfoques de RF y regresión.

En general, este campo de análisis es bastante joven y hay muchas posibles direcciones de investigación futuras en términos de algoritmos de aprendizaje automático, además de una amplia gama de arquitecturas nuevas y existentes que podrían explorarse y muchos modelos preentrenados que podrían ajustarse para las tareas de predicción e interpretación del neurodesarrollo.(Ashton et al., 2023; Baker & Kandasamy, 2023a).

Hemos revisado los distintos tipos de evaluación disponibles para el neurodesarrollo, la neuroimagen, las puntuaciones de gravedad de enfermedad, los predictores que utilizan aprendizaje de máquinas, pero son menos comunes las investigaciones que han tomado como variable la calidad del movimiento en edades tempranas pudiendo ser una herramienta potente en cuanto al diagnóstico y predicción de la funcionalidad del neurodesarrollo. Para este punto encontramos la evaluación de Movimientos Generales de Prechtl, con un alto valor predictivo de trastornos del neurodesarrollo y del riesgo de desarrollar una parálisis cerebral (PC) (Einspieler et al., 2012; Ferrari et al., 2002; Prechtl, 2001). Según la revisión sistemática de Bosanquet et al., (2013), sobre pruebas que pueden predecir el desarrollo de parálisis cerebral en poblaciones de alto riesgo, incluidos los prematuros y los recién nacidos de bajo peso al nacer, encontró que las estimaciones resumidas de sensibilidad y especificidad de Movimientos Generales y PC fueron 98 % (95 % intervalo de confianza [IC] 74–100 %) y 91 % (95 % IC 83–93 %)

respectivamente. De esta forma, la Evaluación de Movimientos Generales se presenta como una herramienta valiosa y efectiva en la predicción de parálisis cerebral en bebés de alto riesgo.

De forma resumida, los movimientos generales (GM) son movimientos espontáneos que realizan los bebés hasta el 5 mes de vida, estos involucran todo el cuerpo y varían en secuencia, velocidad y amplitud. Se basan en una observación Gestáltica del movimiento y se caracterizan por la secuencia variable de movimientos de brazos, piernas, cuello y tronco que comienzan de forma gradual, aumentan y disminuyen en intensidad, fuerza y velocidad, y terminan de forma “elegante”. Einspieler et al., 2012; y Prechtl, 2001, plantean que la observación experta de GMS a partir de la grabación de videos se recomienda para uso clínico en bebés de alto riesgo menores a 5 meses de edad y que la presencia de movimientos rígidos y sincrónicos, seguidos de la ausencia de movimientos inquietos (fidgety) en la edad de 3- 5 meses, son los predictores más fuertes de daño neurológico y/o el desarrollo de una PC. Teniendo en cuenta los distintos tipos de acercamientos que buscan predecir alteraciones en el neurodesarrollo en recién nacidos de pretérmino, este proyecto busca recopilar una gran cantidad de datos clínicos perinatales, postnatales y comorbilidades, además de otras variables como días de ventilación mecánica, días de oxígeno, clasificación de movimiento general, entre otras, con el fin de obtener una visión amplia sobre todo lo que involucra nacer de forma prematura, para lograr identificar mediante el aprendizaje automático, cuáles son las variables que más influyen en las alteraciones del neurodesarrollo.

1.3. Solución

Desarrollamos un mecanismo de alerta temprana que considere los factores perinatales, post natales y las comorbilidades de los recién nacidos de pretérmino con el fin de predecir alteraciones en el neurodesarrollo. Nuestro clasificador va a permitir a todo el equipo de salud identificar de forma precoz a los prematuros que presenten riesgo de sufrir alteraciones en su neurodesarrollo, lo que permitirá desarrollar estrategias de tratamiento durante una etapa crítica del desarrollo cerebral, además de ser una herramienta económica y fácil de usar.

Nos basamos en las variables propuestas de las escalas predictivas CRIB, SNAPE, SNAPPE-II, (Peso de Nacimiento, Edad gestacional de nacimiento, Apgar y si el bebé era pequeño para la edad gestacional), a estas variables que se dan en el periodo inmediato de nacimiento agregamos reanimación avanzada e intubación. También agregamos variables que no ocurrieron en las primeras 24 hrs de vida sino que durante el periodo de hospitalización del bebé y que se describen como posibles variables que influyen en el neurodesarrollo, tales como, como la presencia de Ductus Arterioso Persistente, Ventilación mecánica (tipo de ventilación y días), uso de O2 suplementario (Días y FIO2), Enterocolitis Necrotizante (manejo clínico o manejo quirúrgico), Infecciones, Displasia Broncopulmonar, Hemorragia intracraneana (I, II, III, IV), Leucomalacia Periventricular, Enfermedad metabólica ósea del prematuro, Retinopatía del prematuro y cirugías.

Al obtener los resultados, realizamos una comparación con la calidad de movimiento espontáneo del bebé, mediante la evaluación de Movimientos Generales, que es una herramienta con un alto valor predictivo en el neurodesarrollo del bebé, en este caso la variable a evaluar fue el tipo de Movimiento General que el bebé presentó; Movimiento General normal, Pobre Repertorio Motor, Movimiento Sincrónico Rígido y Movimiento caótico. Con este predictor se busca una orientación más clara en

cuanto al estado neurológico del bebé en una edad temprana, lo que permite potenciar las intervenciones actuales y desarrollar nuevos programas alineados según las necesidades de estos bebés, con el fin de mejorar la calidad de vida del bebé y sus familias y fortalecer los programas de seguimiento del prematuro.

2. Propuesta

Desarrollo de un sistema de alerta temprana de alteraciones en el Neurodesarrollo en Recién Nacidos de Pretérmino, que considere variables perinatales, postnatales y comorbilidades y las compare con el estado del neurodesarrollo del prematuro mediante la evaluación de Movimientos Generales.

2.1. Hipótesis y componente de investigación

Las comorbilidades perinatales y post natales, además de la edad gestacional y peso de nacimiento predecirían alteraciones en el neurodesarrollo y, por lo tanto, la presencia de movimientos generales alterados durante su hospitalización en neonatología.

Esta hipótesis será sometida a prueba con el fin de determinar la viabilidad de una validación técnica a gran escala de la solución propuesta. De tal manera que la investigación propuesta se enmarca dentro del primer paso de la validación técnica del producto a desarrollar.

Objetivos

El objetivo general de este estudio es crear una herramienta de predicción del neurodesarrollo en recién nacidos de pretérmino en base a morbilidades tempranas y tratamientos asociados.

Objetivos específicos:

- Caracterizar la muestra de estudio, con respecto a antecedentes perinatales (peso de nacimiento, edad gestacional, género, Apgar), y post natales (Reanimación, VM), y comorbilidades más frecuentes (DBP, DAP, NEC, HIC) y características de movimiento medido con movimientos generales (Normal, pobre repertorio motor, sincrónico rígido).
- Desarrollar un clasificador de riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.
- Evaluar impacto de comorbilidades en la calidad del movimiento del bebe.

2.2. Metodología de investigación

2.2.1. Población de estudio

Este proyecto fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente el 19/01/2023.

Posteriormente fue aprobada la ejecución del proyecto en las dependencias del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río por su Director Dr. Luis Arteaga el 26/01/23.

Se reclutaron un total de 45 prematuros hospitalizados en el Servicio de Neonatología del CASR, previo consentimiento informado por sus padres o tutores.

Criterios de inclusión

Recién nacidos de pretérmino hospitalizados en el servicio de neonatología del Complejo Asistencial Dr. Sótero Del Río.

Criterios de exclusión

- Pacientes con alteraciones estructurales del SNC
- Pacientes con trastornos genéticos
- Pacientes con alteraciones musculoesqueléticas congénitas

2.2.2. Consideraciones éticas

Este estudio cumple con los principios éticos descritos en la declaración de Helsinki.

2.2.3. Definición de variables, instrumentos y condiciones

Dentro de las Variables Perinatales que consideramos, encontramos la Edad Gestacional (EG), Peso de Nacimiento (PN), puntaje del test de APGAR, Género, Tamaño al nacer en sus clasificación Adecuado para la edad gestacional (AEG), Grande para la edad gestacional (GEG), Pequeño para la edad gestacional (PEG y PEG severo). Además de procedimientos dentro de la atención inmediata, como Reanimación al nacer y requerimiento de Ventilación Mecánica (VM) en sus modalidades invasiva y no invasiva (VMI, VMNI) y sus respectivas modos ventilatorios, Ventilación Mandatoria Intermitente Sincronizada (SIMV), Ventilación Mandatoria Intermitente Sincronizada más presión de soporte (SIMVPS), Ventilación Mandatoria Intermitente Sincronizada más volumen garantizado (SIMVVG),

Ventilación Mandatoria Intermitente Sincronizada más Presión de Soporte y Volumen Garantizado (SIMVPSVG), Ventilación Mecánica de Alta Frecuencia (VAFO), Ventilación Mecánica de Alta Frecuencia más Óxido Nítrico (VAFOiNO), Ventilación mecánica No invasiva, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), presión positiva continua en la vía aérea ciclada (CPAPc) y Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF).

En la evolución clínica de los pacientes ingresados las variables post natales, consideramos como variables post natales: los días de requerimiento de Oxígeno y días en VM (en sus modalidades Invasiva y no invasiva), el desarrollo de comorbilidades más frecuentes asociadas a la prematurez, como Displasia Broncopulmonar (DBP), Enterocolitis Necrotizante (NEC), Ductus Arterioso Persistente (DAP), Infecciones asociadas, Hemorragia Intracraneana (HIC), Leucomalacia Periventricular (LPV), Enfermedad Metabólica Ósea del Prematuro (EMOP) y Retinopatía del Prematuro (ROP).

En otros procedimientos, consideramos el Gold estándar de evaluación del estado neurológico que es la ecografía cerebral y la evaluación de movimientos generales (GMS).

La definición de las variables anteriormente mencionadas, se encuentran a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Definición de variables Perinatales, Postnatales, Comorbilidades y procedimientos estudiados

Variables	Tipo de Variable	Descripción
Variables Perinatales		
<i>Edad Gestacional de Nacimiento</i>	continua	Número de semanas +días
<i>Peso de nacimiento</i>	continua	Peso en grs
<i>APGAR</i>	categórica	En los minutos 1-5 y 10 (puntaje de 1-10)
<i>Género</i>	categórica	Femenino/Masculino
<i>Tamaño</i>	categórica	AEG, GEG, PEG, PEG severo
<i>Reanimación</i>	categórica	Compresiones, presión positive, Intubación
VM	Categórica	VMI, SIMV, SIMVPS, SIMVVG/SIMVPSVG/VAFO/VAFOINO/CPAP/CPAPc/CNAF
Variables postnatales		
<i>Días VM</i>	continua	Número de días
<i>Días VMNI</i>	continua	Número de días
<i>Días CNAF</i>	continua	Número de días
<i>Días O2</i>	continua	Número de días
Comorbilidades		
<i>Displasia Broncopulmonar</i>		
<i>Enterocolitis Necrotizante</i>	categórica	Manejo clínico/quirúrgico/ostomía/reconstitución
<i>Ductus Arterioso Persistente</i>	categórica	Manejo clínico/ Manejo quirúrgico
<i>Infecciones</i>		
<i>Hemorragia Intracraneana</i>	categórica	I-II-III-IV/ Hidrocefalia/ Ommaya/ Válvula derivativa
<i>Leucomalacia Periventricular</i>		
<i>Enfermedad metabólica ósea del prematuro</i>		
<i>Retinopatía del Prematuro</i>	categórica	Etapas I, II, III, IV, V/ avastin, láser
Evaluación de movimientos Generales	Categórica	Normal/ Pobre repertorio motor/ Sincrónico Rígido/ Caótico Fidgety/ausencia de Fidgety
<i>Ecografía cerebral</i>		Normal Alteraciones
<i>Emisiones OA</i>		Normal Refiere

2.2.4. Procedimiento

Antes de iniciar el reclutamiento en la Unidad, se informó a todo el equipo sobre este proyecto. El procedimiento inició cuando había un ingreso de un bebé prematuro a la unidad de Neonatología, se revisaron sus antecedentes y si cumplía con los criterios de inclusión, se informó a los padres de los bebés sobre el estudio y se les invitó a participar, una vez que aceptaban firmaron el consentimiento informado. Luego de esto realizamos el registro de los datos revisando la ficha clínica del paciente.

Dependiendo de la condición de ingreso del bebé (UCI, UCIPREM, UTI, Básico), se realizó un seguimiento registrando los datos y posteriormente la grabación del video. En el caso los prematuros que ingresaron a la UCI, debido a la gravedad del paciente, se realizó sólo el registro de datos mediante la revisión de la ficha clínica y el video se tomó cuando el bebé se encontró estable y sin ventilación asistida. La grabación de los videos de los bebés que estuvieron graves fueron realizadas cuando ingresaron a las salas de UCIPREM, UTI y Cuidados Básicos.

En aquellos casos en donde bebé prematuro ingresó de forma directa post nacimiento a las salas de UCIPREM, UTI y Cuidados Básicos, debido a que en estas salas se ingresan sólo a pacientes estables y sin ventilación asistida, se realizó el registro de datos revisando la ficha clínica y luego realizamos la grabación de los Movimientos Generales (siempre y cuando el bebé no tuviera Cánula Nasal de alto Flujo ni alguna vía venosa o arterial).

Una vez que se levantaron los datos y registros, realizamos el análisis de datos y estudio estadístico, para luego desarrollar el clasificador.

Materiales

Para la grabación del video, utilizamos un soporte de celular Universal para teléfonos móviles con brazo extensible de 70 cm, con almohadillas de goma antideslizantes de seguridad y abrazadera de base con regulación de 0-5 cm, que fue adherida a los pies de la cuna del bebé. En este brazo extensible se instaló el smartphone con el cual realizamos las grabaciones.

Es de suma importancia recalcar que antes y después de la grabación de cada paciente se realizó una desinfección completa del brazo extensible y del celular con alcohol a 70° o con alcohol isopropílico, pasando una toalla de papel empapada de alcohol por todas las superficies, para evitar infecciones asociadas a la atención de salud. El registro de los antecedentes perinatales, posnatales y comorbilidades fueron anotadas en las hojas de registro, al igual que la evaluación de Movimientos Generales.

Protocolo de grabación de movimientos generales

Grabación

1. Se realizó la grabación de vídeos con un soporte de celular fijado a la cuna del bebé, fue fijado con su anclaje de fábrica y supervisado por personal de la unidad durante el periodo de grabación. Para mayor seguridad se reforzó la sujeción del teléfono celular al soporte, además de la sujeción de fábrica.
2. El soporte de grabación y el celular fueron desinfectados con alcohol antes y después de su uso con cada paciente.
3. El bebé permaneció recostado en posición decúbito supino en una superficie plana, con luz natural, en caso de ser luz artificial esta no llegaba de forma directa a los ojos del bebé.

4. La cámara se ubicó frente al centro del cuerpo del bebé con un fondo de color blanco y sin nido de contención.
5. La grabación fue realizada en un ambiente temperado.
6. El tiempo de duración de la grabación fue de 1-5 minutos hasta la 5 semana de edad gestacional post término.

El paciente

1. El bebé permanecía en un estado conductual activo y de buen ánimo.
2. vestía sólo su pañal.
3. Fueron grabados sin chupete de entretención.

Consideraciones

1. Se grabó sólo si el bebé se encontraba estable y sin dolor, sin hipo ni llorando y sin uso de fármacos que causaran depresión en el SNC.
2. No se realizaron grabaciones en los bebés que fueron sometidos a procedimientos invasivos o dolorosos durante los 30 minutos antes de la grabación (vacunas, fondo de ojos, sondeo vesical, punciones, o similares).

Los Padres

1. Se les explicó a los padres qué son los Movimientos Generales y se les explicó para para qué fueron realizadas las grabaciones.
2. Se les pidió a los padres la autorización para grabar a sus hijos mediante la firma de un consentimiento informado.
3. Se les pidió a los padres que no estimularan a sus hijos durante la grabación y de estar presentes pudieron observar pero a una distancia que no generara alteraciones en los movimientos.
4. Se explicaron los resultados de los videos y se dieron consejos en cuanto al manejo y ejercicios a realizar.
5. Los padres pudieron desistir en cualquier momento de participar en este registro de datos.

El evaluador

1. El evaluador se aseguró de fijar de forma segura el soporte y el celular con el que se realizó la grabación.
2. Durante la grabación permaneció cerca del bebé para vigilar posibles si existía llanto, regurgitaciones e hipo.
3. Se resolvieron las dudas de los padres con respecto a la grabación de sus bebés.
4. No existieron eventos adversos, por lo que no fue necesario notificar al Servicio de Neonatología, ni al Comité de Ética.

2.2.6. Análisis

Los instrumentos utilizados fueron la ficha clínica del bebé (para el levantamiento de datos perinatales, postnatales y comorbilidades) y la ficha de evaluación de Movimientos Generales. Se llevó el registro en un formulario de Google forms.

Para el análisis de datos se usaron dos estrategias; árboles de clasificación y bosques aleatorios. Para la primera se usaron las variables presentadas en la Tabla 1, y se usaron como predictores de modelos independientes de la aparición o no de cada movimiento general.

Para los árboles de clasificación, utilizamos árboles de clasificación condicional (Hothorn et al., 2006). Estos modelos son robustos a la colinealidad, detectan interacciones entre variables, son fáciles de interpretar y fáciles de empaquetar en un protocolo clínico. Por último aplicamos bosques aleatorios (Hothorn, 2005; Strobl et al., 2007, 2008). Esta técnica utiliza árboles de clasificación como insumo para generar un bosque a partir del cual se “vota” la clasificación. Este método es más robusto para clasificar que los árboles de clasificación, pero es más difícil de interpretar y empaquetar en un ambiente clínico, sin embargo, permite hacer un screening de variables en base a la importancia de las variables en el bosque. Esto permite reducir el número de variables que utilizamos tanto en los modelos de regresión como en los árboles de clasificación. Dado el tamaño muestral final alcanzado, no se utilizó validación cruzada. No obstante, se realizaron 1000 iteraciones con diferentes semillas de aleatoriedad para obtener los intervalos de confianza del 95% para la importancia de variables obtenida del bosque aleatorio. Una vez seleccionadas las variables más relevantes, fueron exploradas mediante árboles de clasificación. Por último, se reporta la curva ROC de un bosque aleatorio considerando las variables seleccionadas en el screening inicial.

3. Resultados

3.1. Caracterización de la muestra de estudio

En este estudio, se analizó una muestra constituida por 45 prematuros. Las variables perinatales consideradas, indican que la media del Peso de Nacimiento fue de $M 1945.22 \pm SD 538.07$, con un rango que osciló entre los 810 gr hasta los 4120 gr. En cuanto a la Edad Gestacional de Nacimiento, se encontró una media de $32.42 \text{ SEG} \pm SD 2.14$, siendo la edad gestacional mínima registrada 25 SEG y la máxima 36 SEG.

En relación al género, se observó que la mayoría de los bebés ingresados eran de género masculino, representando un 64.44% del total de la muestra, mientras que las niñas equivalían a un 35.55%.

En cuanto al puntaje del test de APGAR, se encontró que la mayoría de los prematuros se agrupó en un puntaje de 8, representando un 42.22% del total de la muestra. Pero un 4.44% presentó puntaje 0 (no hay esfuerzo respiratorio, no hay latidos cardíacos, no presenta activación muscular, no hay respuesta a la irritabilidad, y el color de la piel es azul pálido), lo que indica la gravedad de su estado al nacer.

Para las variables post natales y que se relacionan con la evolución clínica de los pacientes, un 60% de los recién nacidos estudiados requirieron maniobras de reanimación. La maniobra más utilizada en la reanimación fue el uso de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en un 28.88% de los casos. Además, se encontró que un 66.66% de los recién nacidos necesitaron Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) durante su estadía en UCIN, mientras que un 22.22% de los prematuros necesitó apoyo con Ventilación Mecánica Invasiva (VMI).

En relación a las comorbilidades más frecuentes de la prematurez, se observó que un 4.44% desarrolló Displasia Broncopulmonar (DBP) con oxígeno dependencia. Para el Ductus Arterioso Persistente (DAP),

se encontró que un 15.55% de los recién nacidos presentó esta patología. De ellos, el 11.11% requirió cierre farmacológico y un 4.44% de los casos tuvo cierre espontáneo. Es importante destacar que no se encontraron casos de Hemorragia Intracranéica (HIC) ni de Enterocolitis necrotizante (NEC) en la muestra estudiada.

En cuanto a la clasificación de Movimientos Generales (GMS), un 64.44% de los recién nacidos prematuros estudiados presentó Movimiento General normal, mientras que un 35.55% de la muestra presentó Movimiento General alterado, de ellos un 15.55% clasificado como Pobre Repertorio Motor y un 20% fue clasificado como Movimiento Sincrónico Rígido (con peor pronóstico neurológico)

La definición de las variables anteriormente mencionadas, se encuentran en la tabla 1, mientras que los resultados obtenidos se resumen en las tablas 2.1, 2.2 y 2.3

Tabla 2.1. Resumen de Variables Continuas presentando promedio (M) y desviación estándar (SD).

Variables Continuas	Descripción
Edad Gestacional de Nacimiento	M 32.42 ± SD 2.14
Peso de Nacimiento	M 1945.22 ± SD 538.07
Días de Ventilación Mecánica No Invasiva	M 2.69 ± SD 4.68
Días de Ventilación Mecánica Invasiva	M 1.24 ± SD 4.08

Tabla 2.2. Resumen de Variables Categóricas presentando frecuencia y porcentaje.

Variables Categóricas	Descripción
Género	Femenino 35.55% (n=16) Masculino 64.44% (n= 29)
Puntaje Apgar	0 4.44% (n=2) 6 8.88% (n=4) 7 11.11% (n=5) 8 42.22% (n=19) 9 24.44% (n= 11)
Ventilación mecánica no Invasiva CPAP	66.66% (n=30)
Ventilación Mecánica Invasiva	22.22% (n=10)
Reanimación al nacer	Si requiere 60% (n=27) CPAP 28.88% (n=13) VPP 13.33% (n=6) O2 11.11% (n= 5) Intubación 4.41% (n=2) Masaje cardiaco 2.22% (n=1)
Displasia Broncopulmonar	DBP O2 dependiente 4.44% (n=2)
Ductus Arterioso Persistente	DAP 15.55% (n=7)
HIC	0
NEC	0

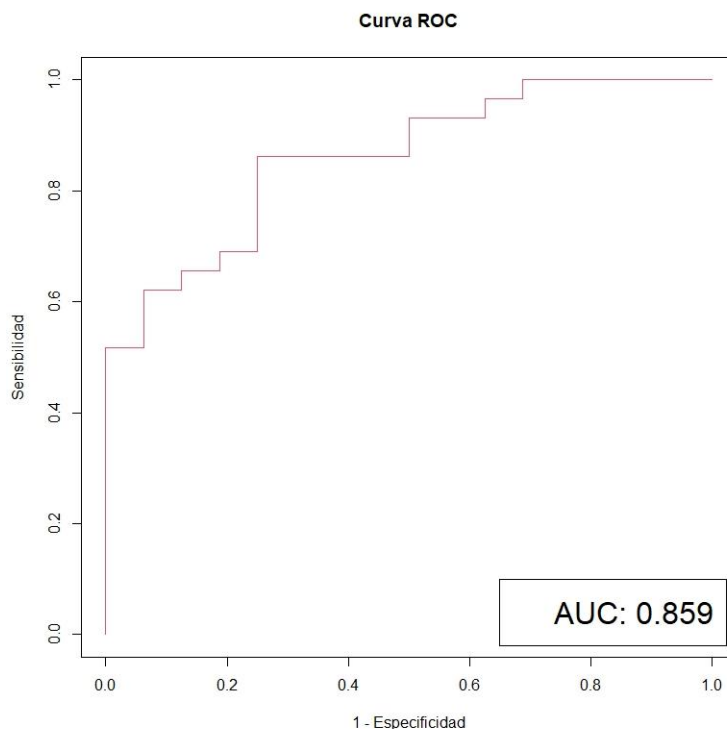
Tabla 2.3 Clasificación de Movimientos Generales presentando frecuencia y porcentaje

Movimiento General	Descripción
Normal	64.44% (n=29)
Pobre Repertorio	15.55% (n=7)
Sincrónico Rígido	20% (n=9)

3.2. Desarrollo de un clasificador de riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.

Para este objetivo la curva ROC de la Figura 1, muestra la gráfica del rendimiento de este clasificador con una buena precisión en cuanto a la predicción del movimiento (normal vs anormal). En este gráfico observamos la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos ("1 - especificidad"). Se observa que la curva se proyecta hacia el 1 y se aleja de la línea de no discriminación siendo el punto más alto 0,85, es decir, el modelo muestra una sensibilidad de un 85% de posibilidades de encontrar un Movimiento General anormal y que esta situación sea más probable que encontrar a un bebé con Movimiento Normal elegido al azar. Mientras que la especificidad es menor a 1. El AUC (área bajo la curva) es de 0,85, pudiendo generar un equilibrio de falsos con una sensibilidad de 0,80 y una especificidad de 0,75.

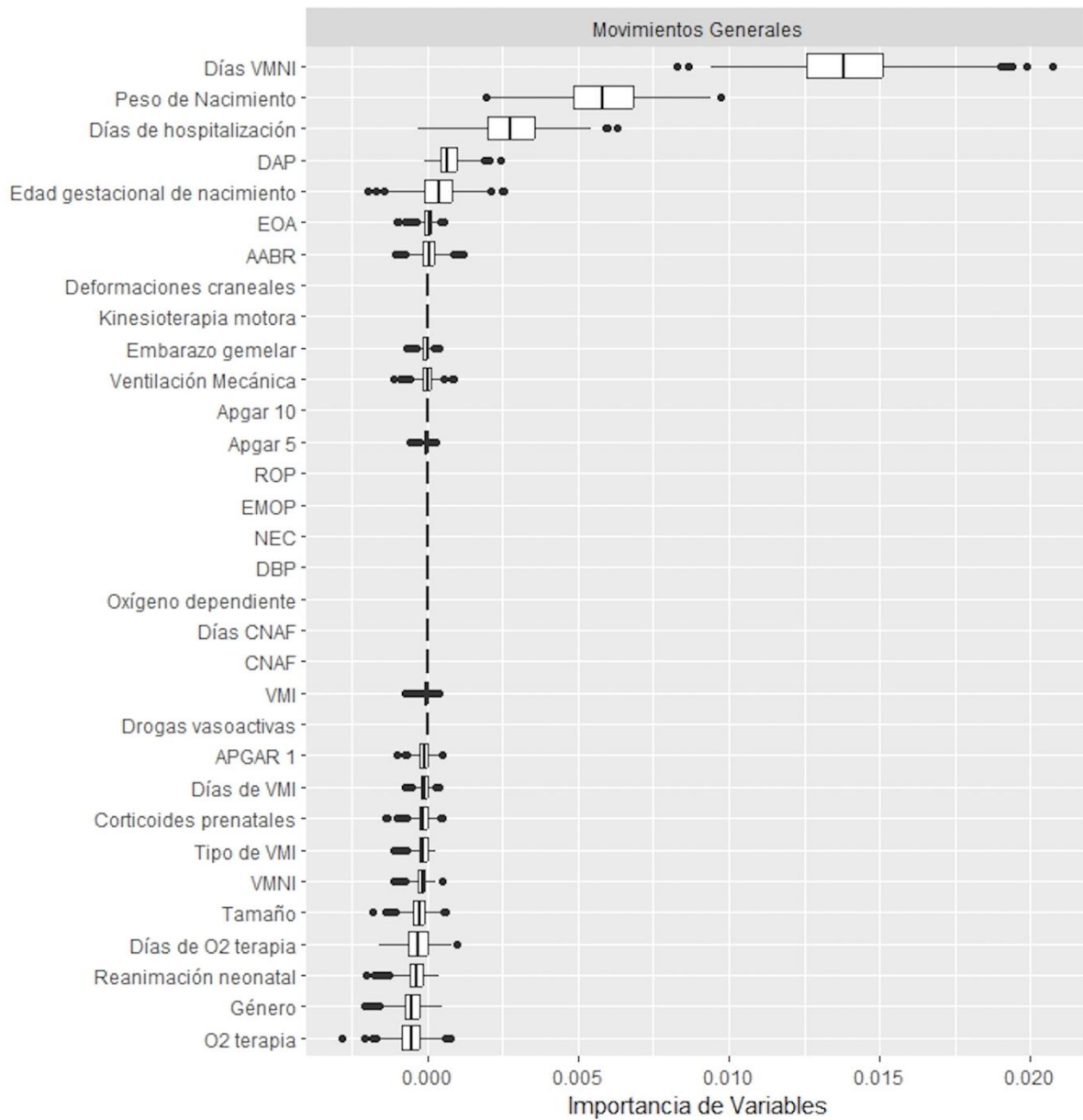
Figura 1. Curva ROC del modelo de clasificación final.



3.3. Evaluación del impacto de comorbilidades en la calidad del movimiento de los bebés.

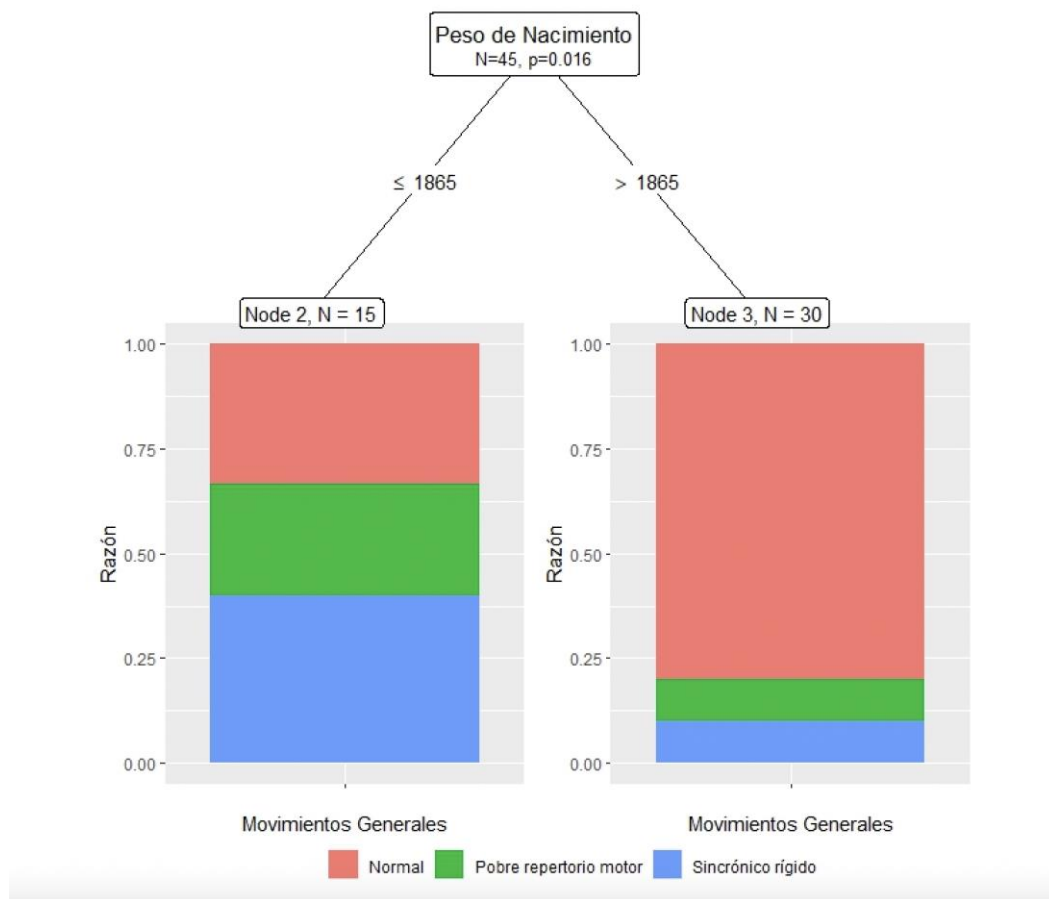
En la Figura 2.1 podemos observar que las variables que presentaron peores resultados en la evaluación de Movimientos Generales fueron los días de VNMI ($p=0.014$), el peso de nacimiento ($p=0.016$) y los días de hospitalización ($p=0.06$), siendo los dos primeros los con resultados significativos.

Figura 2.1 Importancia de las variables en la clasificación de Movimientos Generales



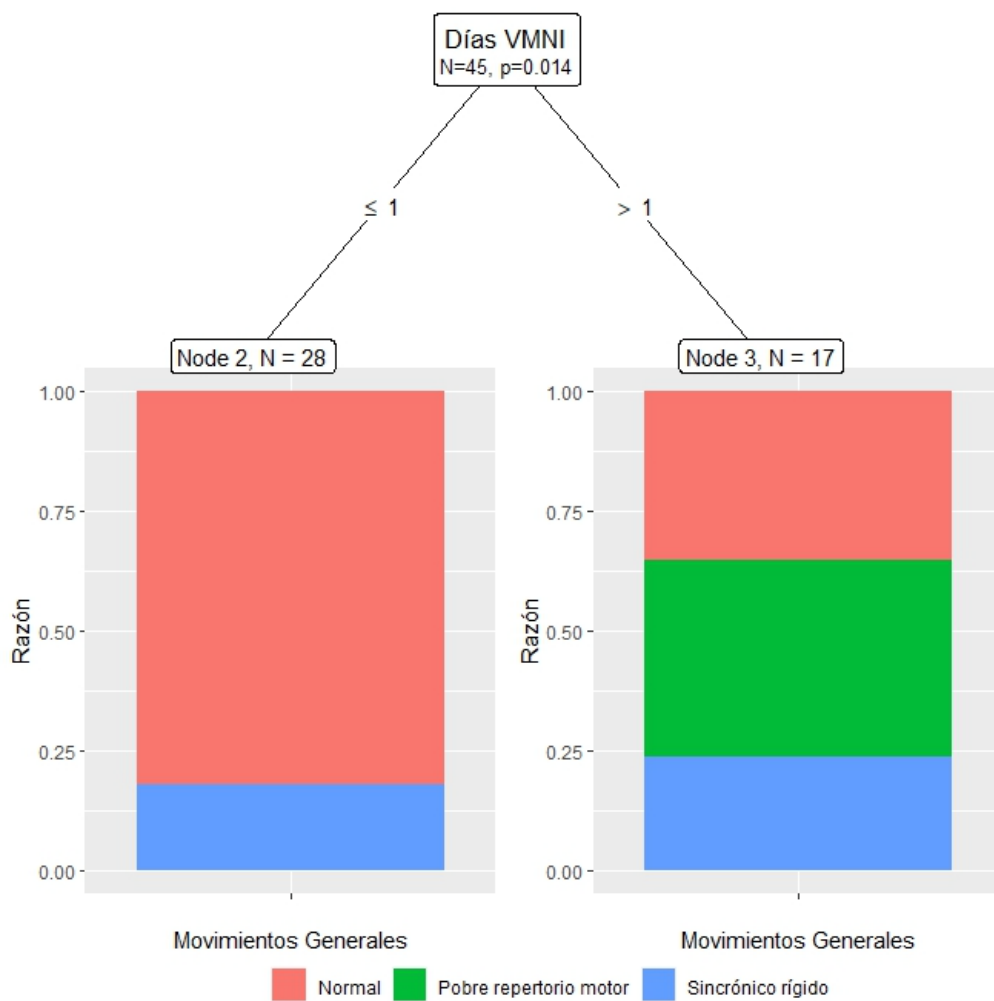
En la Figura 2.2 se muestra el árbol de clasificación con dos nodos terminales, podemos ver que para un peso menor o igual a 1865 gr, existe mayor cantidad de recién nacidos con Movimiento General alterado (pobre repertorio motor y movimiento sincrónico rígido) siendo el más frecuente el movimiento sincrónico rígido. Mientras que para aquellos recién nacidos que nacen por sobre los 1865 gr se observa una mayoría en la zona de Movimiento General normal.

Figura 2.2. Árbol de clasificación peso de nacimiento



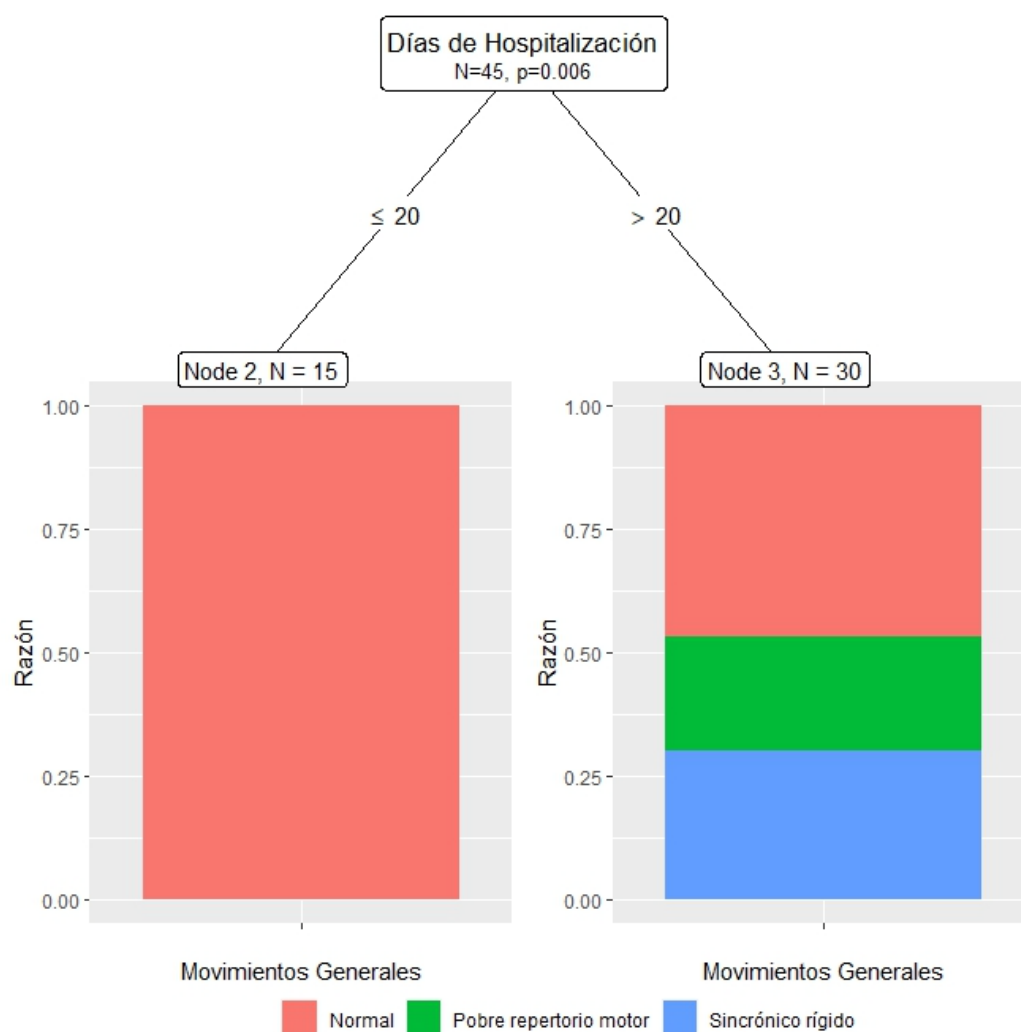
En la Figura 2.3 se muestra el árbol de clasificación de los días de VMNI, y muestra que para aquellos prematuros que estuvieron más de 1 día en esta modalidad, presentan Movimientos Generales alterados con mayor recurrencia de movimiento con Pobre Repertorio Motor. Mientras los que estuvieron 1 día o menos, presentan en su mayoría Movimiento General Normal.

Figura 2.3 Árbol de clasificación Días de Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)



En la Figura 2.4 observamos el Árbol de clasificación correspondiente a los días de hospitalización, en donde aquellos prematuros que estuvieron más de 20 días hospitalizados, presentan Movimientos Generales alterados; Pobre Repertorio Motor y Movimiento Sincrónico Rígido, de estos dos el más común es el Movimiento Sincrónico Rígido. Mientras que aquellos recién nacidos cuya estadía en la UCIN fue menor o igual a 20 días no presentaron Movimientos Generales alterados.

Figura 2.4 Árbol de Clasificación de los días de hospitalización



4. Discusión de resultados

El seguimiento de los bebés prematuros es esencial para evaluar el estado de salud y el neurodesarrollo. En esta investigación logramos desarrollar una herramienta de predicción del neurodesarrollo en recién nacidos de pretérmino basándonos en su historial clínico, que incluye las comorbilidades asociadas a la prematurez y los tratamientos asociados a su hospitalización en el servicio de Neonatología del Hospital Dr. Sótero del Río. La evidencia obtenida apoya la hipótesis propuesta pues las comorbilidades perinatales y post natales, además de la edad gestacional y peso de nacimiento si logran predecir alteraciones en el neurodesarrollo y con esto la presencia de movimientos generales alterados durante la hospitalización en neonatología. Con este clasificador logramos caracterizar a la muestra de estudio, distinguiendo las características principales como edad gestacional de nacimiento, género, peso de nacimiento, entre otras (Tabla 2.1, 2.2 y 2.3).

Para el desarrollo del clasificador utilizamos sólo una escala de comparación del movimiento que fue la evaluación de Movimientos Generales y no la combinamos con otras herramientas de evaluación. De esta forma evitamos la mezcla de intervenciones y el problema de encontrar un umbral de clasificación que logre ubicar al niño en una categoría específica. Este problema se menciona en la revisión sistemática de Baker & Kandasamy, (2023b) en donde compararon los estudios que han utilizado aprendizaje automático para el entendimiento y la predicción de los resultados neurológicos en prematuros y encontraron que los mejores resultados eran para los estudios que sostenían sólo una herramienta de evaluación, y que éstas eran las que presentan mayor valor clínico.

Nuestro clasificador requiere un mayor tamaño muestral, pero presenta resultados prometedores con un AUC 0,85, la propuesta tiene un buen poder discriminatorio y es capaz de distinguir eficazmente entre valores positivos y los casos negativos. El clasificador, logra identificar el impacto de las comorbilidades

en la calidad del movimiento del bebé, encontrando que el peso de nacimiento es un factor determinante en el tipo de movimiento que el prematuro presenta, usualmente los problemas asociados al neurodesarrollo en prematuros se asocia más a la prematurez extrema. Si tomamos sólo el peso de nacimiento a prematuros con PN menor o igual a 1500 gr (Edwards et al., 2011b; Hintz et al., 2011; Jarjour, 2015; Johnson, Evans, et al., 2015; Ottolini et al., 2020), en esta investigación encontramos que un peso de nacimiento menor a 1865 gr es un factor de riesgo, lo que amplía el espectro de prematuros al que deberíamos apuntar. Actualmente el programa de seguimiento del prematuro de nuestro país abarca sólo a menores de 1500 gr, es decir, que aquellos mayores a 1500 gr, siguen su control como cualquier niño que nace a término. Hoy en día, la literatura está mirando también esta situación y se está considerando tomar más atención a los niños con prematurez moderada y tardía ya que ellos presentan mayor riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo que los que nacen a término, y usualmente es una población que se deja sin seguimiento (Crilly et al., 2021c; Johnson, Evans, et al., 2015; Walsh et al., 2014a; You et al., 2019a).

Fue sorprendente encontrarnos que con sólo un día en VMNI, se podían encontrar movimientos alterados, esperábamos que la VMI o bien la DBP fueran las variables que más influían en la calidad del movimiento de los prematuros debido a que estas dos condiciones apuntan a un grado de gravedad clínica más alta y a un daño pulmonar crónico, y que es lo que en la literatura se ha reportado (Grelli et al., 2021b; Hamrick et al., 2020; Vogel et al., 2018b). Esto se podría explicar debido a que el clasificador busca el origen más temprano del riesgo de desarrollar alteraciones en el neurodesarrollo y el primer eslabón es la ventilación mecánica no invasiva, de esta forma refuerza la eficacia del clasificador en la detección precoz.

Los días de hospitalización, que están relacionados con el grado de enfermedad que presentan los prematuros (Maier et al., 2018; Manktelow et al., 2010; Numerato et al., 2015), también aparecen como un factor influyente en el tipo de Movimiento General que el niño presentó. Si bien es bastante obvio,

no es un dato que se considere actualmente. Saber exactamente el número de días (>20) es muy fácil de consultar en la ficha clínica del paciente sobre todo considerando que la estadía hospitalaria promedio de un prematuro extremo es de 63,1 días con un rango de 54 a 70 días. (Maier et al., 2018).

Creemos que si bien este clasificador ha presentado resultados prometedores en cuanto a la pesquisa temprana de alteraciones en el neurodesarrollo, es una herramienta que requiere ser perfeccionada y una de las limitaciones que encontramos es el tamaño de la muestra, creemos que con un número más grande de prematuros, podríamos aumentar la variedad de comorbilidades y alcanzar un mayor espectro de prematuros, con lo cual, el clasificador sería más robusto en su clasificación y predicción. De esta manera podríamos completar casos como los de HIC y NEC y evaluar su relación con alteraciones en el neurodesarrollo. Pero lamentablemente en la muestra de estudio no tuvimos casos de pacientes con esta patología.

5. Perspectiva del componente de innovación y transferencia

5.1. Propuesta de modelo de negocios

En primer lugar se requiere sostener el financiamiento del desarrollo de la solución, para luego establecer el mecanismo específico de transferencia. En este primer paso ya se realizó una postulación a un fondo de apoyo de la Universidad San Sebastián para mantener el reclutamiento incluyendo a otros hospitales. Actualmente tenemos las primeras conversaciones con Hospital Del Carmen, Hospital Clínico Félix Bulnes, Hospital Carlos Van Buren y seguiría el Hospital Dr. Sótero del Río.

En base a los datos obtenidos de aquí, y dos publicaciones en curso derivadas de este proyecto (una revisión sistemática y un artículo en base a los resultados descritos en este proyecto), se postulará la solución a un FONDEF IDeA. Esta postulación incluye la participación del Dr. Mauricio Cerda, Dr. Rodrigo Vergara, y los hospitales antes mencionados. En esta segunda etapa, además del sistema de alerta temprana, implementaríamos la valoración automatizada de los movimientos generales. Nuestro objetivo sería desarrollar un producto comercializable y escalable que pueda ser utilizado en hospitales y clínicas de todo el país.

Una vez desarrollada y validada la solución, la intención sería vender la licencia del software a un proveedor de software hospitalario. Tal que una vez desarrollado el clasificador de alteraciones en el neurodesarrollo, se buscará un proveedor de software hospitalario interesado en adquirir la tecnología. Este proveedor podría ser una empresa local o internacional que se dedique al desarrollo de software médico y tenga presencia en el mercado del cuidado neonatal. La venta de la tecnología podría ser a través de una transferencia de tecnología o una venta directa, dependiendo de las preferencias del comprador.

En cualquiera de los casos, el modelo de negocio se basaría en la venta o licencia de la tecnología a hospitales y clínicas que necesiten una herramienta de diagnóstico más precisa y eficiente para detectar alteraciones en el neurodesarrollo en recién nacidos prematuros. Se podría establecer un modelo de suscripción o de venta de licencias, dependiendo del alcance del producto y las preferencias del mercado.

Además, se podría ofrecer servicios de capacitación y soporte técnico para garantizar la adopción exitosa del producto en los centros de neonatología.

5.2. Capacidades, equipo, colaboradores y alianzas

Dentro de los colaboradores y alianzas, cuento con el apoyo del Servicio de Neonatología del CASR, Hospital Carlos Van Buren, Hospital clínico Félix Bulnes y Hospital del Carmen. En el área de desarrollo de algoritmos, cuento con la colaboración del Dr. Mauricio Cerda Del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, quien ya indicado disposición a facilitar personal una vez obtenido financiamiento. Además, cuento con el apoyo del Dr. Rodrigo Vergara quien ya demostró su apoyo a través del fondo concursable de la Universidad San Sebastián, así como futura postulación a FONDEF IDeA.

5.3. Impacto Potencial Económico y Social esperados

Consideramos que predecir los resultados del neurodesarrollo es importante a la hora de tomar decisiones sobre las intervenciones terapéuticas a utilizar, además se proporciona información crítica a los padres para la toma de decisiones informadas y se logra derivar de forma temprana y oportuna a programas ambulatorios de seguimiento que logren satisfacer las necesidades del bebé y sus familias.

Este proyecto pone en discusión la exclusión de los recién nacidos que nacen entre los 1500- 1865 gr, quienes actualmente quedan fuera del programa de seguimiento y que tienen un riesgo de tener alteraciones en el neurodesarrollo, alteraciones que se pesquisan de forma tardía, quitando tiempo valioso en cuanto a su neurorrehabilitación. Sería bueno partir con algún proyecto piloto derivando a estos niños a la actual red de atención primaria de salud e ir conociendo la trayectoria de estos niños.

Manejar la información que nos entregan los datos de este clasificador, permitiría generar comparaciones entre unidades de neonatologías, lo que ayudaría en conocer las realidades de los prematuros en cada una de ellas.

Esperamos que los resultados que se obtengan puedan tener beneficios en todos los prematuros que ingresan a la Unidad, con el fin de tener una comprensión clara de las diferencias potenciales en los riesgos que enfrentan estos bebés, en comparación con sus contrapartes más maduras.

Conocer que los principales factores que alteran el neurodesarrollo, según nuestra investigación (PN, Días de Hospitalización y VMNI), permite sospechas tempranas de alteraciones en el neurodesarrollo, sin herramientas de evaluación que necesitan personal entrenado, ni tampoco el llenado de cuestionarios ni escalas, simplemente con el acceso a la ficha clínica (que es abierto para el personal de salud que atiende a estos pacientes) el personal puede levantar una alerta temprana, generando una cascada de intervenciones, para el cuidado del prematuro y su familia.

6. Referencias

- Ambalavanan, N., Baibergenova, A., Carlo, W. A., Saigal, S., Schmidt, B., & Thorpe, K. E. (2006). Early prediction of poor outcome in extremely low birth weight infants by classification tree analysis. *The Journal of Pediatrics*, *148*(4), 438-444.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.042>
- Ambalavanan, N., Carlo, W. A., McDonald, S. A., Yao, Q., Das, A., & Higgins, R. D. (2011). Identification of Extremely Premature Infants at High Risk of Rehospitalization. *Pediatrics*, *128*(5), e1216–e1225. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1142>
- Ambalavanan, N., Nelson, K. G., Alexander, G., Johnson, S. E., Biasini, F., & Carlo, W. A. (2000a). Prediction of Neurologic Morbidity in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Perinatology*, *20*(8), 496–503. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200419>
- Ambalavanan, N., Nelson, K. G., Alexander, G., Johnson, S. E., Biasini, F., & Carlo, W. A. (2000b). Prediction of Neurologic Morbidity in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Perinatology*, *20*(8), 496–503. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200419>
- Ashton, J. J., Young, A., Johnson, M. J., & Beattie, R. M. (2023). Using machine learning to impact on long-term clinical care: principles, challenges, and practicalities. *Pediatric Research*, *93*(2), 324–333. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02194-6>
- Baker, S., & Kandasamy, Y. (2023a). Machine learning for understanding and predicting neurodevelopmental outcomes in premature infants: a systematic review. *Pediatric Research*, *93*(2), 293–299. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02120-w>
- Baker, S., & Kandasamy, Y. (2023b). Machine learning for understanding and predicting neurodevelopmental outcomes in premature infants: a systematic review. *Pediatric Research*, *93*(2), 293–299. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02120-w>

- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Pilar Bertran, A., Meraldi, M., Harris Requejo, J., Rubens, C., Menon, R., & van Look, P. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31–38. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554>
- Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Chau, V., Berman, J. I., Xu, D., Brant, R., Barkovich, A. J., Poskitt, K. J., Miller, S. P., & Ferriero, D. M. (2010). Extreme Premature Birth is not Associated with Impaired Development of Brain Microstructure. *The Journal of Pediatrics*, 157(5), 726-732.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.026>
- Bosanquet, M., Copeland, L., Ware, R., & Boyd, R. (2013). A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(5), 418–426. <https://doi.org/10.1111/DMCN.12140>
- Bührer, C., Grimmer, I., Metze, B., & Obladen, M. (2000). The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score and neurodevelopmental impairment at one year corrected age in very low birth weight infants. *Intensive Care Medicine*, 26(3), 325–329. <https://doi.org/10.1007/s001340051157>
- Cambonie, G., Rozé, J.-C., Marchand-Martin, L., Marret, S., Durrmeyer, X., Torchin, H., & Ancel, P.-Y. (2022). Neurodevelopment at 5 Years of Age According to Early Screening for Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants. *JAMA*, 328(1), 71. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.6812>
- Clarke, S. L., Parmesar, K., Saleem, M. A., & Ramanan, A. V. (2022). Future of machine learning in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood*, 107(3), 223–228. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321023>
- Crilly, C. J., Haneuse, S., & Litt, J. S. (n.d.). Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0968-5>

- Crilly, C. J., Haneuse, S., & Litt, J. S. (2021a). Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? *Pediatric Research*, *89*(3), 426–445. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0968-5>
- Crilly, C. J., Haneuse, S., & Litt, J. S. (2021b). Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? *Pediatric Research*, *89*(3), 426–445. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0968-5>
- Crilly, C. J., Haneuse, S., & Litt, J. S. (2021c). Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? *Pediatric Research*, *89*(3), 426–445. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0968-5>
- Cummings, J., Watterberg, K., Eichenwald, E., Poindexter, B., Stewart, D. L., Aucott, S. W., Puopolo, K. M., & Goldsmith, J. P. (2015a). Antenatal Counseling Regarding Resuscitation and Intensive Care Before 25 Weeks of Gestation. *Pediatrics*, *136*(3), 588–595. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2336>
- Cummings, J., Watterberg, K., Eichenwald, E., Poindexter, B., Stewart, D. L., Aucott, S. W., Puopolo, K. M., & Goldsmith, J. P. (2015b). Antenatal Counseling Regarding Resuscitation and Intensive Care Before 25 Weeks of Gestation. *Pediatrics*, *136*(3), 588–595. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2336>
- Duncan, A. F., & Matthews, M. A. (2018a). Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clinics in Perinatology*, *45*(3), 377–392. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.001>
- Duncan, A. F., & Matthews, M. A. (2018b). Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clinics in Perinatology*, *45*(3), 377–392. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.001>
- Edwards, J., Berube, M., Erlandson, K., Haug, S., Johnstone, H., Meagher, M., Sarkodee-Adoo, S., & Zwicker, J. G. (2011a). Developmental Coordination Disorder in School-Aged Children Born Very Preterm and/or at Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *32*(9), 678–687. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31822a396a>

- Edwards, J., Berube, M., Erlandson, K., Haug, S., Johnstone, H., Meagher, M., Sarkodee-Adoo, S., & Zwicker, J. G. (2011b). Developmental Coordination Disorder in School-Aged Children Born Very Preterm and/or at Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 32*(9), 678–687. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31822a396a>
- Einspieler, C., Marschik, P. B., Bos, A. F., Ferrari, F., Cioni, G., & Prechtl, H. F. (2012). Early markers for cerebral palsy: insights from the assessment of general movements. *Future Neurology, 7*(6), 709–717. <https://doi.org/10.2217/fnl.12.60>
- Eriksson, M., Bodin, L., Finnström, O., & Schollin, J. (2007). Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *Acta Paediatrica, 91*(10), 1093–1100. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb00105.x>
- Ferrari, F., Cioni, G., Einspieler, C., Roversi, M. F., Bos, A. F., Paolicelli, P. B., Ranzi, A., & Prechtl, H. F. R. (2002). Cramped Synchronized General Movements in Preterm Infants as an Early Marker for Cerebral Palsy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 156*(5), 460. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.5.460>
- Ferriero, D. M. (2018). MRI at term equivalent in preterm infants: the wise choice. *Pediatric Research, 84*(6), 791–792. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0068-y>
- Garg, B., Sharma, D., & Farahbakhsh, N. (2018). Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 31*(10), 1373–1380. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315665>
- Gladstone, M., Oliver, C., & Van den Broek, N. (2015). Survival, Morbidity, Growth and Developmental Delay for Babies Born Preterm in Low and Middle Income Countries – A Systematic Review of Outcomes Measured. *PLOS ONE, 10*(3), e0120566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120566>
- Grelli, K. N., Keller, R. L., Rogers, E. E., Partridge, J. C., Xu, D., Barkovich, A. J., & Gano, D. (2021a). Bronchopulmonary dysplasia precursors influence risk of white matter injury and adverse

- neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatric Research*, 90(2), 359–365.
<https://doi.org/10.1038/s41390-020-01162-2>
- Grelli, K. N., Keller, R. L., Rogers, E. E., Partridge, J. C., Xu, D., Barkovich, A. J., & Gano, D. (2021b). Bronchopulmonary dysplasia precursors influence risk of white matter injury and adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatric Research*, 90(2), 359–365.
<https://doi.org/10.1038/s41390-020-01162-2>
- Hamrick, S. E. G., Sallmon, H., Rose, A. T., Porras, D., Shelton, E. L., Reese, J., & Hansmann, G. (2020). Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, 146(5).
<https://doi.org/10.1542/peds.2020-1209>
- Hintz, S. R., Kendrick, D. E., Wilson-Costello, D. E., Das, A., Bell, E. F., Vohr, B. R., & Higgins, R. D. (2011a). Early-Childhood Neurodevelopmental Outcomes Are Not Improving for Infants Born at <25 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics*, 127(1), 62–70.
<https://doi.org/10.1542/peds.2010-1150>
- Hintz, S. R., Kendrick, D. E., Wilson-Costello, D. E., Das, A., Bell, E. F., Vohr, B. R., & Higgins, R. D. (2011b). Early-Childhood Neurodevelopmental Outcomes Are Not Improving for Infants Born at <25 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics*, 127(1), 62–70.
<https://doi.org/10.1542/peds.2010-1150>
- Hothorn, T. (2005). Survival ensembles. *Biostatistics*, 7(3), 355–373.
<https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxj011>
- Hothorn, T., Hornik, K., & Zeileis, A. (2006). Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 15(3), 651–674.
<https://doi.org/10.1198/106186006X133933>
- Instituto Nacional de Estadísticas (INE), G. de C. (2017). *Instituto nacional de Estadísticas*.

- Jarjour, I. T. (2015a). Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatric Neurology*, 52(2), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027>
- Jarjour, I. T. (2015b). Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatric Neurology*, 52(2), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027>
- Johnson, S., Evans, T. A., Draper, E. S., Field, D. J., Manktelow, B. N., Marlow, N., Matthews, R., Petrou, S., Seaton, S. E., Smith, L. K., & Boyle, E. M. (2015). Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 100(4), F301–F308. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307684>
- Johnson, S., Matthews, R., Draper, E. S., Field, D. J., Manktelow, B. N., Marlow, N., Smith, L. K., & Boyle, E. M. (2015). Early Emergence of Delayed Social Competence in Infants Born Late and Moderately Preterm. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 36(9), 690–699. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000222>
- Lago, P., Freato, F., Bettioli, T., Chiandetti, L., Vianello, A., & Zaramella, P. (1999). Is the CRIB Score (Clinical Risk Index for Babies) a Valid Tool in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants? *Neonatology*, 76(4), 220–227. <https://doi.org/10.1159/000014162>
- Larsen, M. L., Wiingreen, R., Jensen, A., Rackauskaite, G., Laursen, B., Hansen, B. M., Høi-Hansen, C. E., & Greisen, G. (2022a). The effect of gestational age on major neurodevelopmental disorders in preterm infants. *Pediatric Research*, 91(7), 1906–1912. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01710-4>
- Larsen, M. L., Wiingreen, R., Jensen, A., Rackauskaite, G., Laursen, B., Hansen, B. M., Høi-Hansen, C. E., & Greisen, G. (2022b). The effect of gestational age on major neurodevelopmental disorders

in preterm infants. *Pediatric Research*, 91(7), 1906–1912. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01710-4>

Logan, J. W., Dammann, O., Allred, E. N., Dammann, C., Beam, K., Joseph, R. M., O’Shea, T. M., Leviton, A., & Kuban, K. C. K. (2017). Early postnatal illness severity scores predict neurodevelopmental impairments at 10 years of age in children born extremely preterm. *Journal of Perinatology*, 37(5), 606–614. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.242>

Maier, R. F., Blondel, B., Piedvache, A., Misselwitz, B., Petrou, S., Van Reempts, P., Franco, F., Barros, H., Gadzinowski, J., Boerch, K., van Heijst, A., Draper, E. S., & Zeitlin, J. (2018). Duration and Time Trends in Hospital Stay for Very Preterm Infants Differ Across European Regions*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 19(12), 1153–1161. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001756>

Manktelow, B., Draper, E. S., Field, C., & Field, D. (2010). Estimates of length of neonatal stay for very premature babies in the UK. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 95(4), F288–F292. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.168633>

Ministerio de Salud, G. de C. (2017). *Guía de prevención del parto prematuro*.

Moons, K. G. M., Royston, P., Vergouwe, Y., Grobbee, D. E., & Altman, D. G. (2009). Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*, 338(feb23 1), b375–b375. <https://doi.org/10.1136/bmj.b375>

Numerato, D., Fattore, G., Tediosi, F., Zanini, R., Peltola, M., Banks, H., Mihalicza, P., Lehtonen, L., Sveréus, S., Heijink, R., Klitkou, S. T., Fletcher, E., Heijden, A. van der, Lundberg, F., Over, E., Häkkinen, U., & Seppälä, T. T. (2015). Mortality and Length of Stay of Very Low Birth Weight and Very Preterm Infants: A EuroHOPE Study. *PLOS ONE*, 10(6), e0131685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131685>

Ottolini, K. M., Andescavage, N., Keller, S., & Limperopoulos, C. (2020). Nutrition and the developing brain: the road to optimizing early neurodevelopment: a systematic review. *Pediatric Research*, 87(2), 194–201. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0508-3>

- Patel, R. (2016a). Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, 33(03), 318–328. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571202>
- Patel, R. (2016b). Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, 33(03), 318–328. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571202>
- Perrone, S., Negro, S., Tataranno, M. L., & Buonocore, G. (2010). Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(sup3), 63–65. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.509940>
- Pollack, M. M., Koch, M. A., Bartel, D. A., Rapoport, I., Dhanireddy, R., El-Mohandes, A. A. E., Harkavy, K., & Subramanian, K. N. S. (2000). A Comparison of Neonatal Mortality Risk Prediction Models in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 105(5), 1051–1057. <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.1051>
- Prechtl, H. F. R. (2001). General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences The 1999 Ronnie MacKeith Lecture. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(12), 836. <https://doi.org/10.1017/S0012162201001529>
- Preterm Birth*. (2007). National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/11622>
- Provenzi, L., Giusti, L., Fumagalli, M., Tasca, H., Ciceri, F., Menozzi, G., Mosca, F., Morandi, F., Borgatti, R., & Montirosso, R. (2016). Pain-related stress in the Neonatal Intensive Care Unit and salivary cortisol reactivity to socio-emotional stress in 3-month-old very preterm infants. *Psychoneuroendocrinology*, 72, 161–165. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.010>
- Provenzi, L., Scotto di Minico, G., Giorda, R., & Montirosso, R. (2017). Telomere Length in Preterm Infants: A Promising Biomarker of Early Adversity and Care in the Neonatal Intensive Care Unit? *Frontiers in Endocrinology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00295>
- Reid, S., Bajuk, B., Lui, K., & Sullivan, E. A. (2015). Comparing CRIB-II and SNAPPE-II as mortality predictors for very preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51(5), 524–528. <https://doi.org/10.1111/jpc.12742>

- Sotodate, G., Oyama, K., Matsumoto, A., Konishi, Y., Toya, Y., & Takashimizu, N. (2022). Predictive ability of neonatal illness severity scores for early death in extremely premature infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(5), 846–851. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1731794>
- Strobl, C., Boulesteix, A.-L., Kneib, T., Augustin, T., & Zeileis, A. (2008). Conditional variable importance for random forests. *BMC Bioinformatics*, 9(1), 307. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-307>
- Strobl, C., Boulesteix, A.-L., Zeileis, A., & Hothorn, T. (2007). Bias in random forest variable importance measures: Illustrations, sources and a solution. *BMC Bioinformatics*, 8(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-25>
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018a). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018b). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018c). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
- Walsh, J. M., Doyle, L. W., Anderson, P. J., Lee, K. J., & Cheong, J. L. Y. (2014a). Moderate and Late Preterm Birth: Effect on Brain Size and Maturation at Term-Equivalent Age. *Radiology*, 273(1), 232–240. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132410>
- Walsh, J. M., Doyle, L. W., Anderson, P. J., Lee, K. J., & Cheong, J. L. Y. (2014b). Moderate and Late Preterm Birth: Effect on Brain Size and Maturation at Term-Equivalent Age. *Radiology*, 273(1), 232–240. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132410>

You, J., Shamsi, B. H., Hao, M., Cao, C.-H., & Yang, W.-Y. (2019a). A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurology*, *19*(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1336-0>

You, J., Shamsi, B. H., Hao, M., Cao, C.-H., & Yang, W.-Y. (2019b). A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurology*, *19*(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1336-0>

Zwicker, J. G., Grunau, R. E., Adams, E., Chau, V., Brant, R., Poskitt, K. J., Synnes, A., & Miller, S. P. (2013). Score for Neonatal Acute Physiology–II and Neonatal Pain Predict Corticospinal Tract Development in Premature Newborns. *Pediatric Neurology*, *48*(2), 123-129.e1. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.016>