



Editorial

## Nuevos aspectos en torno a la prematuridad

Carmen Rosa Pallás Alonso. Jefa del Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Profesora asociada de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid. Miembro del grupo PrevInfad, Miembro del Comité de Lactancia Materna de la AEP. Correo electrónico: keka.pallas@gmail.com

María Arriaga Redondo. Médico adjunto del Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Correo electrónico: doc803@hotmail.com

Términos clave en inglés: premature birth; morbidity; mortality; prognosis; epidemiology

Términos clave en español: prematuridad; morbilidad; mortalidad; pronóstico; epidemiología

Fecha de recepción: 25 de mayo de 2008  
Fecha de aceptación: 28 de mayo de 2008

Fecha de publicación: 1 de junio de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 26      doi: vol4/2008\_numero\_2/2008\_vol4\_numero2.1.htm

### Cómo citar este artículo

Pallás Alonso CR, Arriaga Redondo M. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. Evid Pediatr. 2008; 4: 26

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediater/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol4/2008\\_numero\\_2/2008\\_vol4\\_numero2.1.htm](http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol4/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.1.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## Nuevos aspectos en torno a la prematuridad

Carmen Rosa Pallás Alonso. Jefa del Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Profesora asociada de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid. Miembro del grupo PrevInfad, Miembro del Comité de Lactancia Materna de la AEP. Correo electrónico: keka.pallas@gmail.com

María Arriaga Redondo. Médico adjunto del Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Correo electrónico: doc803@hotmail.com

La prematuridad es uno de los problemas de salud más prevalentes en la población infantil de los países desarrollados. Entre un 8 y un 10% de los nacimientos ocurren antes de la 37 semana de gestación y justifican el 75 % de la mortalidad perinatal y el 50% de la discapacidad en la infancia. En este número de Evidencias en Pediatría se valora críticamente el excelente artículo publicado en JAMA en marzo de 2008<sup>1,2</sup>. En este trabajo se aporta nuevo conocimiento sobre los efectos a largo plazo de la prematuridad. Para ello se ha obtenido información sobre toda la cohorte de nacidos en Noruega desde 1967 a 1988. Los autores concluyen que la prematuridad se asocia a una disminución en la supervivencia a largo plazo, a una limitación en la capacidad reproductiva y las mujeres que fueron prematuras presentaron también un mayor riesgo de tener hijos prematuros.

A los neonatólogos, en un principio, les preocupaba sobre todo la supervivencia de los niños prematuros: Pero muy pronto se fue consciente de que la mortalidad que conllevaba era solo una parte del efecto de la prematuridad. Se mostró cómo los riesgos de parálisis cerebral, ceguera, retraso mental y sordera estaban aumentados en los niños prematuros cuando se comparaban con los niños nacidos a término<sup>3,4</sup>.

Más recientemente, cuando se ha extendido el seguimiento de los niños muy prematuros a lo largo de edad escolar, se ha mostrado cómo incluso los niños que a los dos años se habían evaluado como niños normales, sin ningún tipo de limitación, presentaban peor rendimiento escolar por dificultades en el aprendizaje, problemas de atención, de coordinación viso-motora, problemas emocionales y de integración social<sup>5-9</sup>. Respecto a estas "nuevas morbilidades" los equipos de profesionales que realizan el seguimiento de niños prematuros todavía están en la fase de intentar encontrar instrumentos adecuados para su diagnóstico precoz e intervenciones eficaces para mejorar el rendimiento académico y la competencia social. La preocupación por todos estos aspectos ha hecho también que en las Unidades Neonatales se haya empezado a prestar atención a otro tipo de cuidados, llamados Cuidados centrados en el desarrollo, que no se centran tanto en la curación de las patologías como en conseguir el adecuado desarrollo neurológico y emocional del niño<sup>10</sup>. Se están cambiando las políticas de entrada de los padres en las Unidades Neonatales para que estos se puedan implicar en el cuidado del niño y así favorecer la vinculación. Por otro lado se intenta cuidar el ambiente con objeto de disminuir los estímulos que pueden resultar agresivos y prevenir y tratar exquisitamente el dolor de tal forma que el sistema nervioso central de estos niños tan inmaduros pueda organizarse de una forma adecuada a

pesar de no madurar en el útero materno<sup>11</sup>.

Cuando todavía estamos asumiendo y tratando de prevenir todos estos trastornos del aprendizaje, de la atención y del comportamiento, Swamy y colaboradores<sup>1</sup> nos abren una nueva puerta en relación con otros aspectos que hasta ahora no se habían planteado (o se había hecho de forma mucho más limitada), llegando incluso a mostrar cómo la prematuridad en una generación de mujeres condiciona la prematuridad en la siguiente generación. Y es que, pese a todos los avances tecnológicos y la sofisticación de los cuidados, no queda más opción que asumir que la prematuridad es un hecho irreparable.

Pero a todo lo referido anteriormente se suman otra serie de circunstancias que se comentan a continuación y que colocan a la prematuridad como una de los principales problemas sanitarios de los países desarrollados aunque, por motivos no bien conocidos, tenga menos visibilidad que otros problemas de salud.

A pesar de todos los esfuerzos realizados desde el ámbito clínico y de investigación, la frecuencia de prematuridad en los países desarrollados se está incrementando. Se había considerado que con la implantación de los controles obstétricos durante la gestación para toda la población se iban a disminuir los nacimientos prematuros, pero esto no ha sido así. En Estados Unidos se ha pasado de un 9,5% de nacimientos prematuros en 1981 a un 12,7% en el 2005<sup>12</sup>. Se podría pensar que la política sanitaria de Estados Unidos tiene un carácter discriminador para ciertos sectores de la población y que, por ello quizás, los resultados en este sentido no hayan sido favorables. Sin embargo, en Dinamarca y Noruega, que tiene una cobertura sanitaria universal y unos estándares de cuidados prenatales óptimos, también se ha puesto de manifiesto este incremento en la frecuencia de prematuridad. En el año 2006 se comunicó, a partir de los resultados de un estudio con base poblacional en Dinamarca<sup>13</sup>, que la proporción de nacimientos prematuros se había incrementado un 22% desde 1995 a 2004. En Noruega, desde 1980 a 1998, observaron un incremento en la tasa de prematuridad del 25%<sup>14</sup>.

Como factores que contribuyen a este incremento en la frecuencia de prematuridad están las técnicas de reproducción asistida en relación con las gestaciones múltiples, pero también se ha observado un incremento de nacimientos prematuros cuando se implanta un solo embrión<sup>15</sup>. Por otro lado, los mejores resultados en cuanto a supervivencia de los niños prematuros han incrementado las indicaciones obstétricas para finalizar la gestación antes del término, ya sea por interés materno o fetal. El incremento de la edad materna también conlleva una mayor frecuencia de parto prematuro y

ciertas condiciones laborales y situaciones de estrés en la mujer gestante también se han asociado a una mayor frecuencia de prematuridad<sup>16,17</sup>. Aun considerando todos los factores anteriormente citados, no se justifica totalmente la magnitud del incremento en la frecuencia de nacimientos prematuros.

Asimismo, el nacimiento prematuro se ha asociado con numerosos factores socioeconómicos, incluidos el nivel educativo materno, el empleo y los ingresos. Dos trabajos recientes vuelven a mostrar que estas diferencias en la frecuencia de prematuridad en relación con el nivel socioeconómico persisten. En el estudio Noruego<sup>14</sup>, publicado en el 2006, se muestra como la tasa de prematuridad es mayor en las mujeres que presentan un nivel educativo bajo cuando se comparan con las mujeres con niveles educativos altos (odds ratio [OR]: 1,55; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,48-1,62). Esta diferencia se mantiene, más o menos estable, a lo largo de todo el periodo de tiempo estudiado. En el área de salud de Trent en el Reino Unido<sup>18</sup> se valoró la frecuencia de nacimientos con una edad gestacional <32 semanas en el periodo de tiempo de 1994 a 2003. La frecuencia de nacimientos muy prematuros fue de 1,64 % en las clases sociales más desfavorecidas frente a 0,85 % en las clases sociales más favorecidas (OR: 1,94; IC 95%: 1,73-2,17). Por tanto, no solo la prematuridad de forma global es significativamente más frecuente en las mujeres con menos recursos, sino que también el nacimiento de niños muy prematuros (niños con una edad gestacional < 32 semanas) es dos veces más frecuente en las mujeres pertenecientes a las clases sociales más desfavorecidas. Si a esto se añade el hecho de que uno de los determinantes de la evolución a corto y medio plazo de los niños muy prematuros es el nivel educativo materno<sup>19</sup>, nos encontramos que los niños más inmaduros suelen nacer en familias de pocos recursos y que además esta situación familiar, sobre todo el bajo nivel educativo de la madre se asociará a una peor evolución.

El cuidado y el estudio de la evolución de los niños muy prematuros o de muy bajo peso (peso al nacimiento < 1.500 gramos) han sido el objetivo prioritario de los equipos de neonatología y, durante las dos últimas décadas, numerosísimos estudios se ocupan de todos los aspectos en relación con la atención de estos niños. Sin embargo, aunque los nacimientos entre la 32 y la 36 semana de gestación son al menos cinco veces más frecuentes que los nacimientos antes de la 32 semana, su repercusión en la salud pública no está bien estudiada y apenas ha merecido atención. La tendencia a la banalización de los problemas que presentan este colectivo de niños prematuros se ha hecho patente hasta en la denominación que han recibido. Al grupo de niños nacidos entre la 34 y la 36 semanas se les ha denominado "casi término" dejando de lado en la denominación su característica principal que no deja de ser la prematuridad. Recientemente Engle y colaboradores<sup>20</sup> proponen que se pasen a denominar "prematuros tardíos", ya que el término de "casi término" puede condicionar decisiones obstétricas

que no tengan en consideración la mayor mortalidad y morbilidad que presentan estos niños cuando se les compara con los nacidos a término. Estos prematuros tardíos presentan una inmadurez fisiológica y metabólica y, por tanto, van a desarrollar complicaciones médicas que obliga a su ingreso en las Unidades Neonatales con una frecuencia mucho mayor que los nacidos a término. En un gran estudio de cohortes<sup>21</sup> que tenía como objetivo determinar la frecuencia de ingreso en la Unidad Neonatal a las distintas edades de gestación mostró como el 88% de los prematuros nacidos a la 34 semana ingresaban, el 54% de los nacidos a la 35, el 25% de los nacidos a la 36, el 12% de los nacidos a la 37 y el 2,6% de los nacidos entre la 38 y la 40 semanas. La gravedad de las patologías que presentan se puede deducir del incremento de mortalidad cuando se les compara con niños a término. En el año 2002 la mortalidad de los prematuros tardíos en Estados Unidos fue 4,6 veces mayor que la de los nacidos a término. Presentan también mayor frecuencia de reingreso y existe también cierta información que sugiere que presentan un mayor riesgo de parálisis cerebral<sup>22</sup>, problemas del lenguaje<sup>23</sup>, alteraciones del comportamiento y de competencia social<sup>24</sup>. A pesar de que son los prematuros más frecuentes, el coste emocional, personal y económico de los prematuros tardíos no está suficientemente descrito.

Si centramos nuestra atención en el otro extremo de la prematuridad, en los niños extremadamente prematuros (edad de gestación < 26 semanas), además de la discusión médica sobre las patologías que presentan durante su ingreso, su evolución y sus determinantes pronósticos, nos encontramos con importantes aspectos éticos que se han desarrollado en torno a las decisiones de tratar o no tratar a los niños en el límite de la viabilidad. No hay un acuerdo universal sobre el significado preciso de "límite de la viabilidad", pero actualmente la mayoría de los autores que utilizan este término se refieren a niños por debajo de la 26 semana. En abril de 2008, Tyson y colaboradores<sup>25</sup> han publicado los resultados del seguimiento de una cohorte de 4.446 niños nacidos entre la 22 y la 25 semana de gestación. El 83% ingresaron en cuidados intensivos neonatales. A los 18 meses de edad corregida el 71% había fallecido o presentaba discapacidad. Se asoció con mejor pronóstico el sexo femenino, los corticoides prenatales, el ser feto único y tener un mayor peso de nacimiento. A pesar de estos resultados y, sorprendentemente, cuando lo que se analizan son los factores que se asocian a la decisión de no proporcionar cuidados intensivos, las niñas tienen menos probabilidad que los niños de recibir un tratamiento activo. Si se consideran los resultados de este estudio, la decisión de si se debe tratar o no a los niños por debajo de 26 semana de gestación sigue estando en una "zona gris", muy gris. Es difícil justificar el sufrimiento y el coste emocional para el propio niño y para su familia que supone el tratamiento en cuidados intensivos de los niños extremadamente prematuros, más aun considerando los resultados tan desfavorables que se encuentran a medio plazo. Los autores de este excelente estudio proponen una herramienta informática que permite predecir a nivel

individual las probabilidades de buena evolución. De esta forma, tanto los neonatólogos como las familias, podrían disponer de un instrumento que permite estimar de forma más precisa la magnitud del beneficio que puede proporcionar el cuidado intensivo para un niño concreto, considerando como limitación las diferencias que pueden existir entre los distintos centros.

Para la toma de decisión sobre si iniciar el tratamiento en un niño con una edad gestacional por debajo de la 26 semanas, desde hace ya tiempo y en la mayoría de los países, se involucra a los padres y, en último término, en aras al principio de autonomía, son ellos, como garantes del mejor interés para el niño, los que toman la decisión definitiva después de la información proporcionada por los profesionales. Aunque esto es así desde un punto de vista teórico, la percepción que tienen los padres en relación la toma de decisión en situaciones críticas, no coincide con lo que supuestamente hacemos los profesionales. Helen Harrison fue madre de un prematuro en 1975 y desde entonces ha trabajado y publicado sobre muchos de los aspectos en relación con la prematuridad, los padres, las cargas familiares y la información que se proporciona a los padres cuando se les involucra en la toma de decisión. Recientemente ha publicado un nuevo trabajo<sup>26</sup> en el que refiere como la información que se proporciona por parte de los profesionales es insuficiente en cuanto a las consecuencias de la prematuridad, la reanimación, el tratamiento en cuidados intensivos y sobre todas las posibles opciones. De esta forma, padres insuficientemente informados y en general con una información "errónea" por presentar un sesgo "optimista", toman decisiones de gran trascendencia para su hijo y para la familia. Harrison critica incluso la forma en la que se presentan los resultados de ciertos estudios que se han considerado como estudios de referencia como por ejemplo el estudio sobre calidad de vida que realizó Sargal y colaboradores<sup>27</sup>. Según Harrison, estos estudios inducen de forma injustificada a que los profesionales favorezcan el ingreso en intensivos de los niños extremadamente prematuros.

Después haber analizado de forma rápida algunos de los aspectos más polémicos en relación con la prematuridad, podemos quedarnos con una sensación de pesimismo y de cierta perplejidad. Como se ha referido al principio de este comentario, en el año 2008 se ha aportado información a cerca de que las consecuencias de la prematuridad se extienden a lo largo de la vida del individuo. Por otro lado, la frecuencia de prematuridad se está incrementando sin que se haya podido identificar ningún tipo de intervención que pueda detener esta escalada en la frecuencia de nacimientos prematuros. Además, hemos visto cómo la prematuridad en general, y los niños muy prematuros en particular, son más frecuentes en las clases sociales más desfavorecidas. También se ha puesto de manifiesto la limitada información que hay sobre los prematuros tardíos a pesar de que son los más frecuentes y la tendencia que hay a banalizar su inmadurez fisiológica y metabólica. Por si no fuera suficiente, hemos

visto cómo la evolución de los niños de menos de 26 semanas es muy desfavorable y que, por tanto, existen dudas sobre a quien se debería tratar una vez valorados riesgos y beneficios. Por último, a pesar de que se tiende a respetar el principio de autonomía de los padres en la toma de decisión, ellos perciben que la información que les proporcionan los profesionales es insuficiente y sesgada. Pero a pesar de todo lo referido también hay "buenas noticias" en relación con la prematuridad. Sin duda se han conseguido unas cifras de supervivencia que eran inimaginables hace unos años. La pregunta que ha estado en el aire durante muchos años sobre cuál había sido el efecto de la disminución de la mortalidad en la frecuencia de discapacidad ha estado, hasta hace poco, sin una respuesta clara. Ahora mismo, los últimos trabajos publicados muestran como la evolución ha mejorado en los niños con peso entre 1.000 y 1.500 gramos y en los menores de 1.000 gramos la frecuencia de discapacidad se mantiene pero no se ha incrementado<sup>28</sup>.

El otro aspecto positivo tiene que ver con todo el movimiento que existe en las Unidades Neonatales de los países desarrollados para cambiar el abordaje de los cuidados durante el ingreso de estos niños. Como ya se ha comentado, los Cuidados centrados en el desarrollo tienen como objetivo favorecer el mejor desarrollo neurológico y emocional del niño. En cada una de las manipulaciones que se hacen a los niños se tiene en cuenta su fragilidad y se proporciona el soporte necesario para que se mantenga con patrones de comportamiento lo más organizados posibles. El impacto que estos cuidados pueden tener en el desarrollo de estos niños está aun por medir y aun se precisan de grandes estudios pero todos los resultados que se han proporcionado hasta el momento son muy alentadores<sup>29</sup>.

Sin duda, la prematuridad es un problema sanitario de primer orden. Para su prevención y para proporcionar el mejor cuidado a los niños que nacen prematuros y a sus familias se requiere la atención no solo desde el ámbito de los servicios de salud, sino también se precisa colaboración de los servicios sociales, educativos e incluso desde el ámbito laboral.

### **Bibliografía:**

- 1.- Swamy GK, Osbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long term survival, reproduction and next generation preterm birth. *JAMA*. 2008;299:1429-36.
- 2.- Perdikidis Olivieri L, Gonzalez de Dios J. Los grandes prematuros presentan menor supervivencia a largo plazo, menor nivel educativo, menor capacidad reproductiva y mayor incidencia de prematuridad en la descendencia. *Evid Pediatr*. 2008;4:31.
- 3.- Sutton L, Bajuk B. Population based study of infants born at less than 28 weeks' gestation in New South Wales, Australia, in 1992-3. *New South Wales Neonatal Intensive Care Unit Study Group. Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999;13:288-301.
- 4.- Finnström O, Otterblad Olausson P, Sedin G, Serenius F,

- Svenningsen N, Thiringer K, et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 1055-60.
- 5.- Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burquet A, Marchand L, N'Guyen S, et al. Behavioural outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics.* 2006;117:1996-2005.
- 6.- Reijneveld SA, de Kleine MJK, van de Baar AL, Kollée LA, Verhaak CM, et al. Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F423-28.
- 7.- Hille ET, den Ouden AI, Saigal S, Wolke D, Lambert M, Whitaker A, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. *Lancet.* 2001;357:1641-3.
- 8.- Elgen I, Sommerfelt K, Markestad T. Population based, controlled study of behavioural problems and psychiatric disorders in low birth birthweight children at 11 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F128-32.
- 9.- Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM; Boyle M. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics.* 2003;111:969-75.
- 10.- Sizun J, Westrup B. Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89:F384-8.
- 11.- Perapoch J, Pallás CR, Linde MA y cols. Cuidados centrados en el desarrollo. Situación en las unidades de neonatología de España. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:132-9.
- 12.- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births; preliminary data for 2005. *Health E-Stats.* Hyattsville, MD, 2006. [en línea][fecha de consulta: 22-V-2008]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm>
- 13.- Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ.* 2006;332:937-9.
- 14.- Thompson J, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit Ak. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:182-7.
- 15.- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
- 16.- Mozurkewich L, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2000; 95:623-35.
- 17.- Hogue CJR, Hoffman S, Hatch M. Stress and preterm delivery: a conceptual framework. *Paediatric Perinatal Epidemiol.* 2001;15 (Suppl):S136-58.
- 18.- Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:11-4.
- 19.- Wang LW, Wang ST, Huang CC. Preterm infants of educated mothers have better outcome. *Acta Paediatr.* 2008;97:568-73.
- 20.- Engle WA, Tomascheck KM, Wallman and the Committee on Fetus and Newborn. "Late-Preterm" Infants: A population at risk. *Pediatrics.* 2007;120:1390-401.
- 21.- Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, Kincannon E, Bischoff K, Gardner MN, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child.* 2005;90:125-31.
- 22.- Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998- *Acta Paediatr.* 2005;94:287-94.
- 23.- Pietz J, Peter J, Graf R et al. Physical growth and neurodevelopmental outcome of nonhandicapped low risk children born preterm. *Early Hum Dev.* 2004;79:131-43.
- 24.- Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability and predictors of clinically significant behaviour problems in low birth weight children at 3, 5 and 8 years of age. *Pediatrics.* 2004;114:736-43.
- 25.- Tyson JE, Parikh DO, Langer J, Green C, Higgins RD, for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med.* 2008;358:1672-81.
- 26.- Harrison H. The offer they can't refuse: parents and perinatal treatment decisions. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; doi:10.1016/j.siny.2008.03.004.
- 27.- Saigal S, Stoskopf B, Pinelli J, et al. Self-perceived health-related quality of life of former extremely low birth weight infants at young adulthood. *Pediatrics.* 2006;118:1140-8.
- 28.- Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres : a database study. *Lancet.* 2007;369:43-50.
- 29.- Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulken RV, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics.* 2004;113:846-57.