



Evaluación del desarrollo de un grupo de recién nacidos prematuros frente a niños nacidos a término

M.^a Laura Casado Sánchez^a, Ángeles Gutiérrez García^b, Jesús Ruiz Contreras^c

Publicado en Internet:
4-abril-2018

M.^a Laura Casado Sánchez:
cs.mlaura@yahoo.es

^aPediatra. CS San Blas. Parla. Madrid. España • ^bDepartamento de Didáctica y Teoría de la Educación. Facultad de Formación de Profesorado y Educación. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España
• ^cServicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Resumen

Introducción: actualmente, los recién nacidos prematuros representan el 10% de los nacimientos en España, justificando un 50% de la discapacidad infantil, con un presunto riesgo aumentado de alteraciones en comparación con los nacidos a término. El presente estudio trata de determinar si tienen mayor probabilidad de retraso del desarrollo que estos.

Pacientes y métodos: se han incluido 58 niños menores de seis años de un centro de salud madrileño, que nacieron con 34 o más semanas y menos de 37 de edad gestacional (prematuros tardíos), cuyos controles pareados nacieron a término. Para detectar la existencia de retraso del desarrollo se utilizó el inventario de desarrollo de Battelle.

Resultados: no se encontraron diferencias en las medias de la puntuación total de ambas poblaciones, ni por áreas de desarrollo ni con respecto a las desviaciones típicas (-1,0, -1,5 y -2) frente a no desviación. Veinticuatro de los niños (20,69%) mostraron algún grado de desviación frente a lo considerado un desarrollo normal, de los que 14 (58,3%) no tenían sospecha de retraso. La prevalencia de retrasos se sitúa en 0,224 para los términos y en 0,207 para los prematuros tardíos.

Conclusiones: no se encuentran diferencias en la prevalencia de retrasos entre ambas poblaciones. Dado que en más del 50% de los niños en los que se demostró algún grado de retraso no existía sospecha previa del mismo, se demuestra la necesidad de aplicar protocolos de escrutinio del retraso psicomotor en las visitas del niño sano en Atención Primaria para un diagnóstico precoz.

Palabras clave:

- Discapacidades del desarrollo
- Indicadores de desarrollo
- Nacimiento a término
- Recién nacido prematuro

Abstract

Introduction: at present, preterm births amount to 10% of total births in Spain and account for 50% of disabilities in children, and it is believed that children born preterm birth are at higher risk of experiencing developmental problems compared to children born at term. Our study aimed to determine whether preterm infants are more likely to have developmental delays.

Patients and methods: the study included 58 children aged less than 6 years managed at a primary care centre in the region of Madrid born between 34 and 37 weeks' gestation (late preterm) and matched controls born to term. We used the Battelle Developmental Inventory to assess the presence of developmental delays.

Results: we did not find differences between the two groups in the mean scores for the total test or the different development domains, nor in the number of children with relevant standard deviations from the mean (-1.0, -1.5 and -2) versus those without such deviation. Some degree of delay compared to normal development was found in 24 of the children (20.69%), and the delay had not been suspected before testing in 14 of them (58.3%). We found a prevalence of developmental delay of 0.224 in children born at term and 0.207 in children born late preterm.

Conclusions: we did not significant differences in the prevalence of developmental delays between the two groups. Delays had not been suspected before testing in more than 50% of the children in whom they were identified, which evinces the need to include psychomotor delay screening protocols in the primary care child wellness checkup programme for the early diagnosis of these problems.

Key words:

- Development indicators
- Developmental disabilities
- Infant, premature
- Term birth

Assessment of the development of a group of children born preterm compared to children born to term

Cómo citar este artículo: Casado Sánchez ML, Gutiérrez García A, Ruiz Contreras J. Evaluación del desarrollo de un grupo de recién nacidos prematuros frente a niños nacidos a término. Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:121-31.

INTRODUCCIÓN

La creciente población de niños prematuros de las unidades neonatales ha hecho aparecer nuevos problemas sanitarios¹, como los posibles retrasos en el desarrollo. Ello ha conducido a la búsqueda de terapias anticipatorias para minimizar las secuelas de la prematuridad².

Hay estudios que han demostrado que, a menor edad gestacional, mayor es la morbilidad². Sin embargo, el aumento de prematuros tardíos puede también tener un riesgo aumentado de alteraciones en el neurodesarrollo e incluso psiquiátricas o de comportamiento durante la vida adulta^{3,4} en comparación con nacidos a término.

Actualmente, los prematuros representan el 8-10% de los nacimientos en España, justificando un 75% de la mortalidad perinatal y un 50% de la discapacidad infantil⁵.

El retraso o retardo del desarrollo o retraso psicomotor significa una demora o lentitud en la secuencia normal de adquisición de los hitos del desarrollo sin base patológica, en contraposición al trastorno o alteración del desarrollo, que presupone una perturbación, cambio en la esencia o patrón anormal del desarrollo⁶.

Diversos estudios han mostrado que los retrasos del desarrollo obedecen a causas muy variadas, como los riesgos maternos (patología mental, infecciosa, tóxica; adolescente o mayor de 35-40 años), los riesgos del niño (desnutrición tras el nacimiento, agentes nocivos como el plomo, infecciones, enfermedades genéticas, ventilación mecánica, exanguinotransfusión...), la falta de cuidado o negligencia en el mismo, antecedentes familiares, etc.^{7,8}, y que el diagnóstico y la intervención precoz con el fin de evitarlas o disminuir sus efectos ofrece mejores resultados a corto, medio y largo plazo⁹.

Se ha postulado que muchos niños prematuros de entre 34 y 37 semanas de edad gestacional tienen alteraciones del desarrollo identificables desde Atención Primaria. El presente estudio trata de determinar si tienen mayor probabilidad de retraso del desarrollo que los nacidos a término.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se planteó un estudio observacional, transversal y analítico, en el centro de salud San Blas, en Parla (Madrid).

Población de estudio

Se han incluido niños de entre 0 y 6 años, atendidos en la consulta de Pediatría del centro de salud referido, que nacieron entre las 34 y las 37 semanas de edad gestacional (prematuros tardíos). Sus controles pareados nacieron a término (37 semanas o más de gestación), del mismo sexo y una fecha de nacimiento lo más próxima posible (precedente o siguiente niño a término del mismo sexo más cercano en fecha de nacimiento; a igualdad de condiciones entre precedente y siguiente, se eligió al siguiente por arbitrariedad). Todos han nacido entre el 1 de junio de 2009 y el 31 de mayo de 2015.

Para calcular el tamaño de la muestra se aplicó la fórmula para diferencias de medias. Se realizó un test bilateral, con un nivel de confianza $1-\alpha$ del 95% y un poder estadístico del 80%. Se consideró que existía una diferencia clínicamente importante del desarrollo cuando hubo una desviación de 3,5 meses en la consecución de los hitos del desarrollo con respecto al patrón normal. Se tuvo en cuenta la desviación típica global control de otros estudios españoles que arrojó una varianza estimada de 184¹⁰. De este modo, se obtuvo un tamaño muestral de 58 pares de niños a término y prematuros tardíos. Este mismo resultado se corrobora mediante el programa estadístico EpiDat® 4.1 del Servicio Gallego de Salud¹¹.

Los prematuros que estudiar se ordenaron por fecha de nacimiento ascendente. Se les numeró correlativamente y se aleatorizaron con la ayuda de una aplicación generadora de números aleatorios (http://nosetup.org/php_on_line/numero_aleatorio_2). Según el tamaño muestral calculado anteriormente, se tomaron solo 58 casos para el estudio (muestra total de los 129 niños), tras comparar las variables de la población total de prematuros y homogeneizar las variables descriptivas detalladas

en la **Tabla 1**, que se recogieron en un formulario web confeccionado para el estudio¹². Para detectar la existencia de retraso del desarrollo se utilizó el inventario de desarrollo de Battelle¹³, considerado como el *gold standard* para detectar problemas del desarrollo preescolar y del inicio escolar^{14,15}.

El inventario de desarrollo de Battelle cuenta con una prueba de cribado con un alto grado de correlación con la batería completa (0,96, excepto para el área cognitiva, que es de 0,92)¹³, que fue la que se aplicó a cada niño, independientemente de la edad, posibilitando una comparación homogénea¹⁶. Dicha prueba evalúa mediante 96 ítems las habilidades o hitos fundamentales del niño en las áreas personal y social, adaptativa, motora, de comunicación y cognitiva, de 0 a 8 años.

El resultado se expresa como puntuación total y desviación típica (-1,0 -1,5, -2,0 o sin desviación), que indicaría posible retraso^{13,17}.

Para eliminar sesgos, se añade al cuestionario el nivel de estudios y socioeconómico de los padres.

Análisis estadístico

Para variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher. Para variables cuantitativas con distribución normal, la prueba t de Student para muestras independientes en la

comparación de los valores medios con un intervalo de confianza del 95%; cuando los grupos comparados fueron más de dos, se aplicó ANOVA de un factor con las correcciones de Bonferroni, Tukey y Scheffe. Las alternativas no paramétricas fueron la U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis.

Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$, con significación exacta a dos caras (bilateral).

Los datos de los prematuros se analizaron según sus edades cronológica y corregida hasta los dos años. La prevalencia se expresa entre 0 y 1.

Se realizó a partir de la tabla Excel[®] obtenida del formulario web, con el paquete estadístico IBM SPSS[®] Statistics 22.

Se obtuvo la evaluación favorable tanto del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe como de la Comisión Local de Apoyo a la Investigación Sur de Madrid. Se pasó una hoja informativa a los tutores y se obtuvo su consentimiento informado.

RESULTADOS

Los nacidos entre el 1 de junio de 2009 y el 31 de mayo de 2015, adscritos a 30 de junio de 2015 al centro, fueron 2389 niños.

Tabla 1. Variables descriptivas recogidas para el estudio

Edad el día del estudio	Patología perinatal	Qué familiar tiene trastornos del desarrollo
Estación de nacimiento	Ingreso neonatal	Nivel de estudios paterno
Sexo	Patología neonatal	Nivel de estudios materno
Raza	Patología posterior del niño	Nivel de estudios del cuidador principal
Semanas de gestación	Edad materna al nacimiento	Cuidador principal
Escolarizado o no	Edad paterna al nacimiento	Madre trabajadora
Edad de escolarización	Peso de recién nacido	Padre trabajador
Número de hermanos	Perímetro cefálico neonatal	Nivel de renta familiar
Orden en la fratría	Apgar al minuto	Número de convivientes
Parto único o gemelar	Apgar a los 5 minutos	Filiación de los convivientes
Patología materna pregestacional	Seguimiento neurológico	Alteración de los ítems de protocolos de revisión del niño sano
Patología materna gestacional	Otros seguimientos hospitalarios	En qué revisión hubo alteración de los ítems
Patología materna posterior al embarazo	Edad de finalización de las revisiones	
Patología paterna	Antecedentes familiares de trastornos del desarrollo	

Niños prematuros

Se identificaron 129 prematuros tardíos, de los que se tomaron 58 aleatoriamente, que correspondieron al 31,2% de los prematuros del centro y al 44,96% de los tardíos. El diagrama de flujo de la **Fig. 1** clarifica la distribución de los niños de acuerdo con su edad gestacional y la **Fig. 2** muestra la distribución porcentual de la edad de los niños que realizaron el test de Battelle.

Las poblaciones de los 58 prematuros tardíos incluidos y la total de prematuros fueron similares en cuanto a las variables descriptivas de la **Tabla 1**. En las revisiones del niño sano, solo uno de los 58 presentó alteraciones en los ítems de desarrollo, un 1,72% de la muestra. Otro presentó dificultades evolutivas sin estar alterados los ítems del desarrollo, estimándose con estos datos una prevalencia de retrasos en los prematuros de 0,034. En cuanto a antecedentes familiares de retraso, solo uno fue un familiar cercano (hermana).

Los progenitores eran sanos, excepto por patología gravídica de origen endocrinológico.

Nacidos a término

La distribución de los nacidos a término por semanas de gestación siguió una curva de Gauss con un mayor porcentaje de nacidos a las 39 semanas.

Un niño presentaba un retraso simple del lenguaje y otros dos sospecha de retraso. Por tanto, la prevalencia de retrasos era de 0,052. Un único caso tenía un familiar directo con retraso diagnosticado (padre).

Tampoco sus progenitores presentaban patología, excepto la endocrinológica, mayoritariamente diabetes gestacional.

Comparación entre poblaciones

En la **Tabla 2** se comparan las variables socioeconómicas de las familias de los grupos de estudio, mientras que en la **Tabla 3** se comparan las variables entre los prematuros y los nacidos a término en los que se realizó el test de Battelle. Ambas poblaciones fueron similares en características demográficas. Las únicas diferencias significativas fueron la patología gestacional materna y las relacionadas

Figura 1. Diagrama de flujo mostrando la distribución de los niños del estudio del centro de salud San Blas (Parla, Madrid) según su edad gestacional

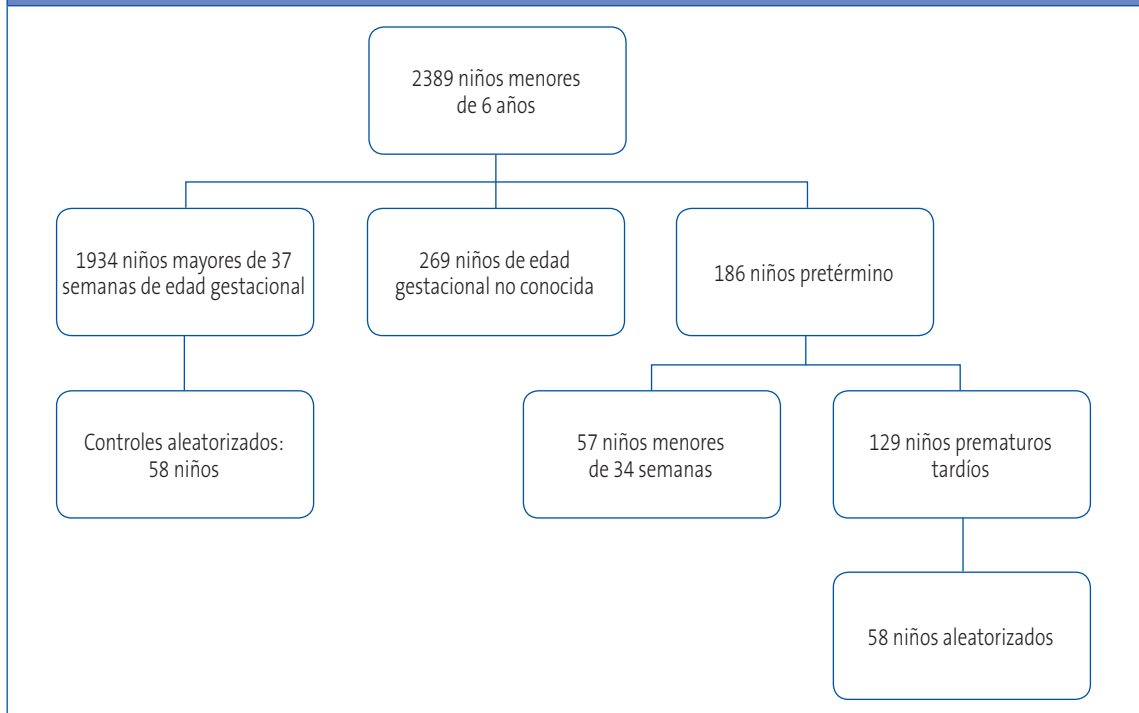
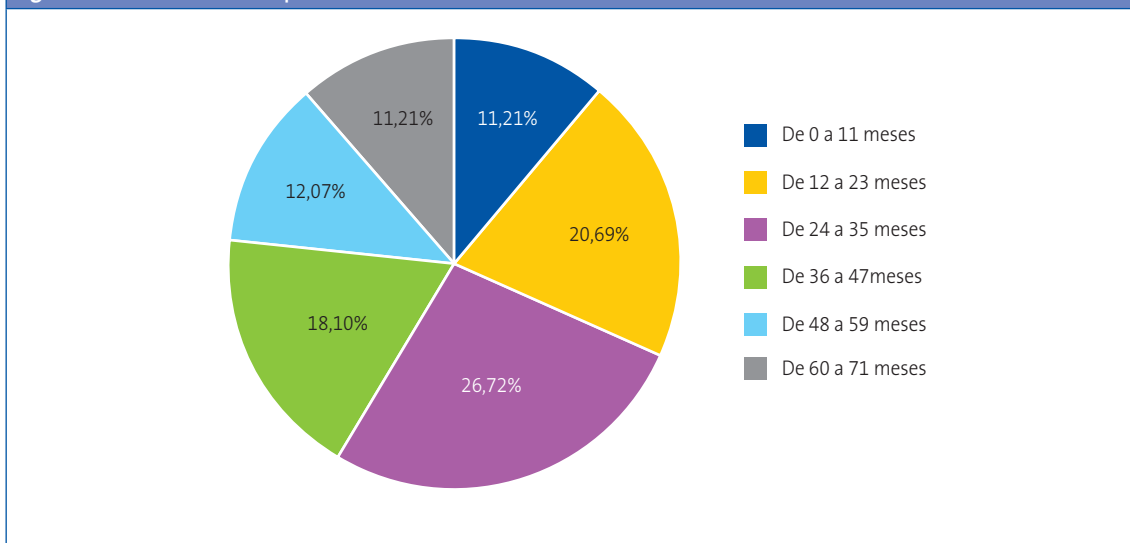


Figura 2. Edad de los niños que realizaron el test de Battelle



con la prematuridad: la edad gestacional, gestaciones gemelares, ingreso neonatal y peso y perímetro cefálico al nacimiento.

Resultados del test

No se encontraron diferencias en las medias de la puntuación total de ambas poblaciones, ni por áreas de desarrollo ni con respecto a las desviaciones típicas (-1, -1,5 y -2) frente a no desviación (Tabla 4).

No obstante, en las desviaciones globales se detectaron cinco nacidos a término con una desviación de -2 frente a un prematuro, siete prematuros con -1 desviación frente a cinco nacidos a término, y tres para cada grupo para -1,5 desviaciones. Ante esta observación, se categorizaron los grupos entre niños que obtuvieron desviación -2, -1,5 y -1 frente al resto. Para ello se realizó una comparación entre los niños prematuros y a término en cada categoría de desviaciones, correspondiendo al azar este resultado, pues no existen diferencias estadísticamente significativas entre sendos grupos (p 0,206 para -2 desviaciones, p 1 para -1,5 desviaciones y p 0,762 para -1 desviaciones).

De estos 24 niños, 14 con desviaciones (58,3%) no tenían sospecha de retraso psicomotor.

Asumiendo que el cribado se corresponde con la batería completa, el número y prevalencia de retrasos han aumentado (0,224 para los términos y 0,207 para los prematuros). Solo hubo un caso de un niño que no presentaba alteraciones en el momento del estudio, que sí las había tenido en el pasado, contabilizándose como retraso.

Se han comparado las variables detalladas en la Tabla 1, categorizando a los niños entre los que presentaban desviación frente a no desviación después de realizar la prueba de cribado. Se pretende así identificar factores de riesgo, encontrándose la estación de nacimiento y el Apgar al primer minuto como posibles predisponentes a padecer retraso del desarrollo (Tabla 5).

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero realizado de estas características en población española, comparando retrasos del desarrollo mediante el test de Battelle, entre prematuros tardíos y nacidos a término.

Contradiendo la literatura médica existente, nuestro estudio demuestra que los prematuros tardíos tienen un desarrollo psicomotor similar al de los nacidos a término¹⁸⁻²². Esta similitud se

Tabla 2. Características sociales y familiares comparativas de los grupos a término y prematuros tardíos que realizan el test de Battelle			
Variable	Prematuros tardíos que realizan Battelle 58 (IC 95)	Nacidos a término que realizan Battelle 58 (IC 95)	Significación estadística
Edad materna	31,66 ± 5,61 (30,216 a 33,104)	31,88 ± 4,91 (30,616 a 33,144)	p 0,823
Edad paterna	33,83 ± 6,55 (32,144 a 35,516)	34,39 ± 4,85 (33,142 a 35,638)	p 0,602
Renta declarada (en euros)	24816 ± 16953 (20542,966 a 29179,034)	29307,27 ± 17447 (24817,099 a 33797,441)	p 0,162
Número de hermanos	1,16 ± 1,099 (0,877 a 1,443)	0,83 ± 0,752 (0,636 a 1,024)	p 0,062
Orden en la fratría	1,91 ± 0,978 (1,658 a 2,162)	1,63 ± 0,645 (1,464 a 1,796)	p 0,071
Número de convivientes	3,362 ± 1,2523 (3,040 a 3,684)	3,069 ± 1,2685 (2,743 a 3,395)	p 0,213
Antecedentes familiares	17,24%	17,2%	p 1
Patología pregestacional materna	13,8%		p 0,798
Patología gestacional materna	48,3%	27,6%	p 0,035
Patología materna posterior al embarazo	20,7%	15,5%	p 0,630
Patología paterna	6,9%	12,1%	p 0,528
Madre trabajadora/en paro	57%/43%	55%/45%	p 1
Padre trabajador/en paro	81%/17%	91%/9%	p 0,177
Cuidador principal la madre (en exclusividad)	94,8% (69%)	93,1% (65,5%)	p 1 (p 0,843)
Estudios maternos	Sin estudios 3,4% Primarios 25,9% Secundarios 48,3% Universitarios 20,7% NS/NC 1,7%	Sin estudios 1,7% Primarios 37,9% Secundarios 36,2% Universitarios 22,4% Máster 1,7%	p 0,454
Estudios primarios maternos en %	25,9%	37,9%	p 0,232
Estudios paternos	Sin estudios 1,7% Primarios 29,3% Secundarios 48,3% Universitarios 15,5% NS/NC 5,2%	Sin estudios 1,7% Primarios 36,2% Secundarios 44,8% Universitarios 13,8% NS/NC 3,4%	p 0,945

IC 95: intervalo de confianza del 95%; NS/NC: no sabe/no contesta.

constata en diferentes edades por debajo de los seis años, tanto en la puntuación total del test, que engloba las habilidades o hitos del niño en las áreas personal y social, adaptativa, motora, de comunicación y cognitiva, como específicamente en cada área, teniendo en cuenta tanto la edad cronológica como la corregida. Nuestros hallazgos se asemejan a los del estudio de Demestre *et al.* (2016), en el que no se encontraron diferencias en la puntuación global del test ASQ-3 a los 48 meses²².

La prevalencia de retrasos del desarrollo obtenida tras evaluar a los sujetos es muy similar para ambas poblaciones (0,224 para nacidos a término y 0,207 para los prematuros). Estas cifras son ligeramente superiores a las encontradas en Navarra, donde un estudio que evaluó el desarrollo de los niños de 0 a 6 años encontró un 11,2% de retrasos (prevalencia de 0,112), aunque en realidad ese valor corresponde a patologías reales de desarrollo y no incluye simples retrasos en la adquisición de los hitos evolutivos, lo que puede explicar la diferencia

Tabla 3. Características comparativas propias de los niños de los grupos a término y prematuros tardíos que realizan el test de Battelle			
Variable	Prematuros tardíos que realizan Battelle 58 (IC 95)	Nacidos a término que realizan Battelle 58 (IC 95)	Significación estadística
Edad el día del estudio (en meses)	33,448 ± 19,184 (28,511 a 38,385)	33,466 ± 18,843 (28,617 a 38,315)	<i>p</i> 0,996
Gestaciones gemelares	6 (×2)	0	<i>p</i> 0,027
Edad gestacional (en semanas)	35,26 ± 0,81 (35,052 a 35,468)	39,17 ± 1,16 (38,871 a 39,469)	<i>p</i> 0,001
Sexo (en %): varones/mujeres	44,83%/55,17%	44,83%/55,17%	<i>p</i> 1
Razas	70,69% blanca 12,07% afroamericana 8,62% amerindia 6,9% asiática 1,72% etnia gitana	84,5% blanca 8,6% amerindios 3,4% etnia gitana 1,7% asiática 1,7% afroamericana	<i>p</i> 0,119
Peso al nacimiento (en gramos)	2513 ± 510 (2381,746 a 644,254)	3238,5 ± 404 (3134,526 a 3342,474)	<i>p</i> 0,001
Perímetro cefálico al nacimiento (en centímetros)	32,3 ± 1,54 (31,904 a 32,696)	34,33 ± 1,52 (33,939 a 34,721)	<i>p</i> 0,001
Apgar al minuto	9,19 ± 0,96 (8,943 a 9,437)	9,11 ± 1,52 (8,719 a 9,501)	<i>p</i> 0,735
Apgar a los 5 minutos	9,85 ± 0,41 (9,744 a 9,956)	9,74 ± 0,89 (9,511 a 9,969)	<i>p</i> 0,395
Estación de nacimiento	Primavera 21% Verano 30% Otoño 11% Invierno 38%	Primavera 21% Verano 28% Otoño 15% Invierno 36%	<i>p</i> 0,868
Escolarización	67,24%	62,1%	<i>p</i> 0,698
Edad de escolarización (en meses)	17,28 ± 11,01 (14,446 a 20,114)	18,14 ± 11,97 (15,059 a 21,221)	<i>p</i> 0,688
Alteración en los ítems del desarrollo	1,72%	0%	<i>p</i> 1
Prevalencia de retraso antes de Battelle	0,034	0,052	<i>p</i> 1
Ingreso neonatal	19%	5,2%	<i>p</i> 0,043
Patología perinatal diferente a prematuridad	10,34%	5,17%	<i>p</i> 0,490
Patología en el primer mes	6,9%	1,8%	<i>p</i> 0,364
Patología posterior al mes de vida	32,8%	24,1%	<i>p</i> 0,411

IC 95: intervalo de confianza del 95%.

porcentual entre los estudios²³. Dentro de la misma franja etaria, en Argentina se observó inesperadamente una cifra mucho más alta, un 57% (0,57), hecho que puede ser explicado porque se utilizó una batería de pruebas y exámenes complementarios en varios días para determinar si había patología del desarrollo, y no únicamente una prueba de cribado²⁴. Las muestras parleñas se encuentran entre los datos de ambos trabajos.

Se puede afirmar que la población menor de seis años del centro de salud San Blas presenta un nivel de desarrollo similar entre los niños nacidos después de las 34 semanas de gestación.

Esto no concuerda con estudios previos, realizados en población anglosajona o gala, con otros test de evaluación, valorando en muchas ocasiones únicamente a niños prematuros extremos (criterio de exclusión en este estudio) u otras variables¹⁸⁻²².

Tabla 4. Comparación entre poblaciones a término y de prematuros tardíos en cuanto a los resultados globales y parcelados del test de cribado de Battelle por puntuaciones y por desviaciones típicas frente a no desviación

Variable (media de puntos)	Prematuros tardíos que realizan Battelle 58 (IC 95)	Nacidos a término que realizan Battelle 58 (IC 95)	Significación estadística	Variable (en número de niños con desviación típica en cada muestra)	Prematuros tardíos que realizan Battelle 58	Término que realizan Battelle 58	Significación estadística
Total del test de Battelle (puntos)	98,345 ± 43,8 (87,073 a 109,617)	100,103 ± 42,37 (89,199 a 111,007)	<i>p</i> 0,826	Total de test de Battelle con desviaciones típicas	11	13	<i>p</i> 0,819
Área personal y social	22,35 ± 10,19 (19,727 a 24,973)	22,62 ± 9,53 (20,167 a 25,073)	<i>p</i> 0,883	Área personal y social	21	17	<i>p</i> 0,553
Área adaptativa	21,14 ± 9,72 (18,638 a 23,642)	21,62 ± 9,64 (19,139 a 24,101)	<i>p</i> 0,789	Área adaptativa	12	13	<i>p</i> 1
Área motora	19,97 ± 9,16 (17,613 a 22,327)	20,66 ± 9,16 (18,303 a 23,017)	<i>p</i> 0,686	Área motora	12	11	<i>p</i> 1
Área de comunicación	17,03 ± 7,27 (15,159 a 18,901)	17,03 ± 7,18 (15,182 a 18,878)	<i>p</i> 1	Área de comunicación	12	17	<i>p</i> 0,391
Área cognitiva	17,69 ± 8,42 (15,523 a 19,857)	18 ± 8,18 (15,895 a 20,105)	<i>p</i> 0,841	Área cognitiva	22	15	<i>p</i> 0,84

IC 95: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 5. Posible factor de confusión de obtener una puntuación inferior a la esperada en el test de Battelle

Variable	Niños con desviaciones típicas en el test de Battelle (IC 95)	Niños sin desviaciones típicas en el test de Battelle (IC 95)	Significación estadística
Estación de nacimiento	Primavera 41,7% Verano 25% Otoño 12,5% Invierno 20,8%	Primavera 15,2% Verano 29,3% Otoño 13% Invierno 42,4%	<i>p</i> 0,031
Apgar al minuto	8,65 ± 1,695 (7,934 a 9,366)	9,28 ± 1,109 (9,053 a 9,507)	<i>p</i> 0,019

IC 95: intervalo de confianza del 95%.

Tampoco coincide con la prevalencia hallada en el estudio catalán, que fue de 0,17 en los prematuros tardíos, y de 0,05 en los nacidos a término²². La causa de estas discrepancias no está clara. Por un lado, quizás dicha población no sea comparable a la de nuestro estudio, ya que en el grupo de nacidos a término ellos excluyen a los niños que tuvieron un ingreso neonatal²². Además, el test se pasó entre los 45 y 50 meses y 30 días, no a cualquier edad, como en este estudio, por debajo de los seis años, periodo en el que puede haberse superado un retraso del desarrollo que comenzó en edades más tempranas, o puede no haber comenzado alguna patología de debut más tardío. También puede ocurrir que al utilizarse otros test, no se evalúe exactamente el mismo grado de desarrollo. Es destacable la diferente aplicación de los cuestionarios,

pues en el estudio catalán lo rellenaban los padres, incluyéndose nueve cuestiones que respondían de forma subjetiva, frente a la batería de administración directa que se empleó en el presente estudio, *a priori* más objetiva. Esto podría explicar la menor prevalencia de retrasos del desarrollo hallados en el estudio de Demestre *et al.* (2016), aunque en niños mayores de 31 meses no parece haber diferencia de estimación de retraso del desarrollo entre el ASQ-3 utilizado por ellos y el inventario de desarrollo de Battelle del presente trabajo²⁵.

Por otro lado, en un centro de salud asturiano se han estudiado unas poblaciones comparables a las del presente trabajo en cuanto a variables descriptivas, como edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, patología perinatal y enfermedades posteriores²⁶. Dicho estudio no encuentra diferencias entre

el consumo de recursos sanitarios de prematuros y términos, medidos como número de visitas al pediatra y a la enfermera, número de derivaciones a especialistas o pruebas complementarias realizadas²⁶, lo que puede tener como trasfondo un similar grado de patología, como en el presente estudio.

En cualquier caso, habría que buscar concienzudamente y comprobar los motivos por los que la población parleña no sigue los patrones de la mayoría de los estudios publicados.

En un 58,3% de los retrasos diagnosticados con el test no había sospecha previa, confirmándose un infradiagnóstico. Esto pone de manifiesto la necesidad de sensibilizar a padres, profesores y pediatras, para ofrecer una atención individualizada a su patología, así como el uso de test de escrutinio de forma protocolizada en las consultas pediátricas ambulatorias del niño sano.

Aunque el diseño del estudio no es el idóneo para encontrar factores de riesgo de retraso diferentes de la prematuridad, se ha confirmado la puntuación del Apgar al minuto como uno de ellos⁸.

Un hallazgo relevante del presente estudio es que algunos factores como el nivel socioeconómico, la raza negra, los hábitos tóxicos o las infecciones no se han asociado a mayor riesgo de retraso psicomotor, a diferencia de lo que sucede en otros estudios²⁷. Es posible que el diseño o el tamaño muestral de nuestro estudio no hayan permitido demostrar las diferencias.

Otro hallazgo sorprendente, no reflejado en la bibliografía, es la asociación entre retraso del desarrollo y estación de nacimiento: nacer en primavera se asocia con más sospechas de retraso; el invierno, con menor prevalencia.

La importancia de la estacionalidad en la presentación de algunas enfermedades está demostrada. Existen enfermedades con variación estacional, como más infecciones respiratorias en invierno²⁸; otras, con picos de incidencia en verano (apendicitis, diverticulitis, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular), sin causa aparente de esta variabilidad²⁹. En esta línea se lanza la hipótesis de una

posible asociación entre estación de nacimiento y retraso del desarrollo.

Hay estudios que relacionan prematuridad y estacionalidad con resultados contradictorios, aunque no con retraso del desarrollo. Así, en poblaciones como la japonesa se encuentra un incremento de prematuros en verano e invierno³⁰. En la población africana, en julio y octubre³¹. Otros estudios la relacionan con el inicio de la época seca en Zimbabue, el otoño en Bangladesh o el invierno en Londres³². En otros se correlaciona con factores como edad materna o raza³³. Ninguna de estas asociaciones se confirma en el presente trabajo.

Queda por determinar si esta estacionalidad tiene repercusión en el retraso del desarrollo, si depende de la población, de nacer en primavera, o de variables relacionadas con esta estación, que podrían ser detectadas con un análisis multivariante con mayor tamaño muestral.

A pesar de la elaboración minuciosa del estudio, existen ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. De entrada, la arbitrariedad de asumir una diferencia clínicamente significativa en $\pm 3,5$ meses para el cálculo del tamaño muestral no representa lo mismo en unas edades que en otras. No significa lo mismo tener un retraso del desarrollo de 3,5 meses a la edad de tres meses que a los cinco años. No obstante, la prueba de cribado de Battelle proporciona desviaciones estándar para cada valor etario, lo que corrige este posible sesgo.

Por otro lado, dado que es un estudio descriptivo que no pretende extrapolar sus datos a la población general, no se contempla que la muestra pareada sea representativa de la población general, aunque se comparen los resultados con la bibliografía existente. No obstante, los estrechos intervalos de confianza del 95% que se registraron pueden hacer válidos estos resultados entre poblaciones de similares características. Solo la edad de inicio de escolarización tenía seis meses de intervalo de confianza, ligeramente amplio, para ambos grupos. El resto de las variables se movían en márgenes estrechos.

Por último, en el estudio no se diferencia entre prematuros que tuvieron patología perinatal que favorezca retrasos en el desarrollo (hipoxia perinatal, hemorragia periventricular, etc.) de los que no la tuvieron, como tampoco se tienen en consideración otros factores que pueden ser la causa de retrasos independientemente de la edad gestacional. No obstante, sí se pregunta en el cuestionario, aunque dado el tamaño muestral y el diseño del estudio, no se obtienen datos significativos de estos factores de confusión.

CONCLUSIONES

En conclusión, en nuestro estudio no hay diferencias en la prevalencia de retrasos en los nacidos a

término (0,224) frente a los prematuros tardíos (0,207). Dado que en más del 50% de los niños en los que se demostró algún grado de retraso no existía sospecha previa del mismo, nuestro estudio demuestra la necesidad de aplicar protocolos de escrutinio del retraso psicomotor en las visitas del niño sano.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos pequeños pacientes y sus familias que colaboraron desinteresadamente en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Gertner M. Eficacia de una breve intervención temprana basada en la evaluación del desarrollo del neonato prematuro: efecto sobre el estrés, la depresión y las percepciones maternas [tesis doctoral]. En: Universitat Autònoma de Barcelona [en línea] [consultado el 03/04/2018]. Disponible en www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/32092/mmg1de1.pdf;jsessionid=B5E0D176D4825FD8F37940D2FCF9DD1A.tdx1?sequence=1
2. Tosca Segura R. Prematuros extremos: ¿es posible establecer un límite de viabilidad? *Anales (Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana)*. 2011;12:1-20.
3. Hurtado Suazo JA, García Reymundo M, Calvo Aguilar MJ, Ginovart Galiana G, Jiménez Moya A, Trincado Aguinalgalde MJ, et al. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:327.e1-327.e7.
4. De Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Sem Fetal & Neonatal Med*. 2012;17:163-9.
5. Pallás Alonso CR, Grupo PrevInfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Actividades preventivas y de promoción de la salud para niños prematuros con una edad gestacional menor de 32 semanas o un peso inferior a 1500 g. Del alta hospitalaria a los siete años (1.^a parte). *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012;14:153-66.
6. Contreras MM. Clasificaciones diagnósticas de los trastornos del desarrollo. En: Lejarraga H. *Desarrollo del niño en contexto*. Buenos Aires: Paidós SAICF; 2004. p. 143-92.
7. Lira MI. Factores de riesgo para el desarrollo psicomotor del lactante de nivel socioeconómico bajo. *Rev Chil Pediatr*. 1994;65:21-7.
8. Ramos Sánchez I. Detección y diagnóstico precoz de los trastornos del desarrollo psicomotor. *Vox Paediatrica*. 2007;15:36-43.
9. Guillois B, Castel S, Beunard A, Blaizot X, Creveuil C, Proia-Lelouey N. Efficacité des programmes d'intervention précoce auprès des familles sur le développement neuro-comportemental des enfants prématurés. *Arch Pédiatrie*. 2013;20:132-3.
10. Moraleda Barreno E, Romero López M, Cayetano Menéndez MJ. La prueba de cribado del inventario de desarrollo de Battelle para la detección precoz de alteraciones del desarrollo. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:372-9.
11. Hervada X, Naveira G, Santiago MI, Mujica OJ, Vázquez E, Manrique R, et al. Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.1, octubre 2014. En: Xunta de Galicia [en línea] [consultado el 03/04/2018]. Disponible en <https://www.sergas.gal/Saude-publica/EPIDAT>

12. Casado Sánchez ML. Prematuros tardíos vs a término ¿hay diferencias en cuanto a retrasos del desarrollo? En: Google Forms [en línea] [actualizado el 07/07/2015; consultado el 03/04/2018]. Disponible en <http://goo.gl/forms/16bKHCx2hB>
13. Newborg J, Stock J, Wnek L. Inventario de desarrollo Battelle. Madrid: TEA; 1996.
14. Glascoe FP, Martín ED, Humphrey S. A comparative review of developmental screening tests. *Pediatrics*. 1990;86:547-54.
15. Glascoe FP, Byrne KE. The usefulness of the Battelle Developmental Inventory Screening Test. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32:273-80.
16. Berls AT, McEwen IR. Battelle Developmental Inventory. *Phys Ther*. 1999;79:776-83.
17. Glascoe FP. Are overreferrals on developmental screening tests really a problem? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:54-9.
18. Snider L, Majnemer A, Mazer B, Campbell S, Bos AF. Prediction of motor and functional outcomes in infants born preterm assessed at term. *Pediatr Phys Ther*. 2009;21:2-11.
19. De Kieviet JF, van Elburg RM, Lafeber HN, Oosterlaan J. Attention problems of very preterm children compared with age-matched term controls at school-age. *J Pediatr*. 2012;161:824-9.
20. Brémond M, Blond MH, Chavet-Queru MS, Hémar I, Miret S, Lionnet C, et al. Devenir médical, psychologique et affectif à l'âge d'un an des prématurés indemnes de handicap sévère. Étude prospective cas-témoins. *Arch Pédiatr*. 1999;6:1163-71.
21. Blond MH, Castello-Herbreteau B, Ajam E, Lecuyer Al, Fradet A, Patat C, et al. Devenir médical, cognitif et affectif à l'âge de quatre ans des prématurés indemnes de handicap sévère. Étude prospective cas-témoins. *Arch Pédiatr*. 2003;10:117-25.
22. Demestre X, Schonbaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C, Raspall F, et al. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84:39-45.
23. Álvarez Gómez MJ, Soria Aznar J, Galbe Sánchez-Ventura J, Grupo de Pediatría para el Desarrollo de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Importancia de la vigilancia del desarrollo psicomotor por el pediatra de Atención Primaria: revisión del tema y experiencia de seguimiento en una consulta en Navarra. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11:65-87.
24. Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, Álvarez M, Boullón M, Breiter P, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75:75-6.
25. Rubio-Codina M, Araujo MC, Attanasio O, Grantham-McGregor S. Validez concurrente y viabilidad de pruebas cortas comúnmente usadas para medir el desarrollo infantil temprano en estudios a gran escala: metodología y resultados. En: Banco Interamericano de Desarrollo [en línea] [consultado el 03/04/2018]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/handle/11319/7823?locale-attribute=es&>
26. López Martínez A, Mantecón Fernández L, González Álvarez CE, Arias Llorente RP. Consumo de recursos sanitarios en Atención Primaria de los prematuros tardíos. Estudio caso-control en un centro de salud urbano [carta científica]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:213-5.
27. Álvarez Mingorance, P. Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar [tesis doctoral]. En: Universidad de Valladolid [en línea] [consultado el 03/04/2018]. Disponible en <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/113>
28. Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en Atención Primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:222-6.
29. Guerrero Guerrero VH. Diverticulitis. Cambiando los paradigmas en el tratamiento. *Cir Gen*. 2013;35:S41-2.
30. Matsuda S, Kahyo H. Seasonality of preterm births in Japan. *Int J Epidemiol*. 1992;21:91-100.
31. Rayco-Solon P, Fulford AJ, Prentice AM. Differential effects of seasonality on preterm birth and intrauterine growth restriction in rural Africans. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:134-9.
32. Lee SJ, Steer PJ, Filippi V. Seasonal patterns and preterm birth: a systematic review of the literature and an analysis in a London-based cohort. *BJOG*. 2006; 113:1280-8.
33. Cooperstock M, Wolfe RA. Seasonality of preterm births in the collaborative perinatal project: demographic factors. *Am J Epidemiol*. 1986;124:234-41.



Assessment of the development of a group of children born preterm compared to children born to term

M.^a Laura Casado Sánchez^a, Ángeles Gutiérrez García^b, Jesús Ruiz Contreras^c

Published online:
4-april-2018

M.^a Laura Casado Sánchez:
cs.mlaura@yahoo.es

^aPediatra. CS San Blas. Parla. Madrid. España • ^bDepartamento de Didáctica y Teoría de la Educación. Facultad de Formación de Profesorado y Educación. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España
• ^cServicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Abstract

Introduction: at present, preterm births amount to 10% of total births in Spain and account for 50% of disabilities in children, and it is believed that children born preterm birth are at higher risk of experiencing developmental problems compared to children born at term. Our study aimed to determine whether preterm infants are more likely to have developmental delays.

Patients and methods: the study included 58 children aged less than 6 years managed at a primary care centre in the region of Madrid born between 34 and 37 weeks' gestation (late preterm) and matched controls born to term. We used the Battelle Developmental Inventory to assess the presence of developmental delays.

Results: we did not find differences between the two groups in the mean scores for the total test or the different development domains, nor in the number of children with relevant standard deviations from the mean (-1.0, -1.5 and -2) versus those without such deviation. Some degree of delay compared to normal development was found in 24 of the children (20.69%), and the delay had not been suspected before testing in 14 of them (58.3%). We found a prevalence of developmental delay of 0.224 in children born at term and 0.207 in children born late preterm.

Conclusions: we did not significant differences in the prevalence of developmental delays between the two groups. Delays had not been suspected before testing in more than 50% of the children in whom they were identified, which evinces the need to include psychomotor delay screening protocols in the primary care child wellness checkup programme for the early diagnosis of these problems.

Key words:

- Development indicators
- Developmental disabilities
- Infant, premature
- Term birth

Evaluación del desarrollo de un grupo de recién nacidos prematuros frente a niños nacidos a término

Resumen

Introducción: actualmente, los recién nacidos prematuros representan el 10% de los nacimientos en España, justificando un 50% de la discapacidad infantil, con un presunto riesgo aumentado de alteraciones en comparación con los nacidos a término. El presente estudio trata de determinar si tienen mayor probabilidad de retraso del desarrollo que estos.

Pacientes y métodos: se han incluido 58 niños menores de seis años de un centro de salud madrileño, que nacieron con 34 o más semanas y menos de 37 de edad gestacional (prematuros tardíos), cuyos controles pareados nacieron a término. Para detectar la existencia de retraso del desarrollo se utilizó el inventario de desarrollo de Battelle.

Resultados: no se encontraron diferencias en las medias de la puntuación total de ambas poblaciones, ni por áreas de desarrollo ni con respecto a las desviaciones típicas (-1,0, -1,5 y -2) frente a no desviación. Veinticuatro de los niños (20,69%) mostraron algún grado de desviación frente a lo considerado un desarrollo normal, de los que 14 (58,3%) no tenían sospecha de retraso. La prevalencia de retrasos se sitúa en 0,224 para los términos y en 0,207 para los prematuros tardíos.

Conclusiones: no se encuentran diferencias en la prevalencia de retrasos entre ambas poblaciones. Dado que en más del 50% de los niños en los que se demostró algún grado de retraso no existía sospecha previa del mismo, se demuestra la necesidad de aplicar protocolos de escrutinio del retraso psicomotor en las visitas del niño sano en Atención Primaria para un diagnóstico precoz.

Palabras clave:

- Discapacidades del desarrollo
- Indicadores de desarrollo
- Nacimiento a término
- Recién nacido prematuro

How to cite this article: Casado Sánchez ML, Gutiérrez García A, Ruiz Contreras J. Evaluación del desarrollo de un grupo de recién nacidos prematuros frente a niños nacidos a término. Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:121-31.

INTRODUCTION

The growing population of preterm newborns in neonatal units has led to the emergence of new health problems,¹ such as developmental delays. This has motivated a search for pre-emptive therapies to minimise the sequelae of preterm birth.²

Studies have been conducted that prove that morbidity increases with decreasing gestational age at birth.² Nevertheless, children born late preterm, a growing population, may also be at higher risk of neurodevelopmental and even psychiatric or behavioural disorders in adulthood^{3,4} compared to children born to term.

At present, preterm births amount to 8% to 10% of births in Spain and account for 75% of perinatal deaths and 50% of disabilities in children.⁵

Developmental delay or psychomotor retardation refer to a slowing down or delay in the attainment of developmental milestones without underlying disease, while developmental disorder refers to a disturbance, pervasive change or abnormal pattern in development.⁶

Several studies have demonstrated that the aetiology of developmental delays is widely heterogeneous, with causes including maternal risk factors (mental health problem, infection, substance use, teen mother or maternal age > 35-40 years), child risk factors (malnutrition after birth, exposure to noxious substances such as lead, infection, genetic disorders, mechanical ventilation, exchange transfusion...), lack of care or neglect of the child or history of disease in the family, among others,^{7,8} and that early diagnosis and intervention to prevent these delays or attenuate their impact results in the best outcomes in the short, medium and long term.⁹

It is hypothesised that many children born preterm between 34 and 37 weeks' gestation experience abnormalities in development that can be identified at the primary care level. Our study attempted to determine whether these children were more likely to have developmental delays compared to children born to term.

PATIENTS AND METHODS

We conducted an observational and analytical cross-sectional study in the San Blas Primary Care Centre of Parla (Madrid, Spain).

Population under study

We included children aged 0 to 6 years managed in the paediatrics clinic of the San Blas Primary Care Centre that had been born between 34 and 37 weeks' gestation (late preterm). Their controls were born at term (at 37 or more weeks' gestation), matched for sex, and matched as closely as possible for birth date (birth date closest to the birth date of the case, before or after; all other conditions being equal, we arbitrarily chose to match with the birth dates posterior to that of the cases). All children were born between June 1, 2009 and May 31, 2015.

We calculated the sample size by using a formula for difference in means. The calculation was made for a two-tailed test, with a 1- α level of confidence of 95% and a power of 80%. We assumed that there was a clinically relevant difference in development when there was a difference of 3.5 months in the time needed to achieve developmental milestones compared to the normal pattern. We considered the overall standard deviation for controls in other Spanish studies, which resulted in an estimated variance of 184.¹⁰ The minimum sample size thus calculated was 58 children born preterm, to be matched with an equal number of controls born to term. We corroborated this result by calculating the sample size using the Epidat[®] 4.1 statistical software of the Department of Health of Galicia.¹¹

We ordered the children born preterm that met the criteria by date of birth, youngest first. They were assigned consecutive numbers and randomised by means of a digital random number generator (http://nsetup.org/php_on_line/numero_aleatorio_2). Based on the previously calculated sample size, we selected a total 58 cases for our study (out of the total of 129 children), having previously compared the variables in the total preterm

population and homogenised the data for the descriptive variables listed in **Table 1**, which we collected in an online form specifically developed for the study.¹² We assessed the presence of developmental delays by means of the Battelle Developmental Inventory,¹³ which is considered the gold standard for the detection of developmental problems in early childhood through age 8 years.^{14,15}

The Battelle Developmental Inventory includes a screening test whose results are highly correlated to the results of the whole diagnostic battery (0.96, except for the cognitive domain, for which it is 0.92).¹³ This is the screening test that was performed in every child, regardless of age, producing homogeneous data that allowed comparison.¹⁶ This screening test, comprised of 96 items, assesses the basic skills and milestones of children aged 0 to 8 years in the personal-social, adaptive, motor, language and cognitive domains.

We have expressed results in terms of raw scores and by the standard deviation (SD) from the mean (-1.0 -1.5, -2.0 SDs versus no relevant deviation), which would indicate potential delays.^{13,17}

To reduce bias, we added the educational attainment and socioeconomic status of parents to the questionnaire.

Statistical analysis

We compared qualitative variables by means of the Pearson χ^2 test or the Fisher exact test. When it came to normally distributed quantitative variables, we compared the means using the independent samples *t* test with a 95% confidence interval, or, when comparing more than 2 groups, one-way ANOVA with the Bonferroni, Tukey and Scheffe corrections. The nonparametric tests used for comparisons of non-normally distributed variables were the Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests.

We defined statistical significance as a *p*-value greater than 0.05 (two-tailed test).

We analysed the data of children born preterm based on their chronological and corrected age through age 2 years. We have expressed prevalence as values between 0 and 1.

The data obtained through the online form were collected in an Excel® table and analysed with the software IBM SPSS® Statistics version 22.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitario de Getafe and the Comisión Local de Apoyo a la Investigación (Local Board for Research Support) of southern Madrid. We provided parents with an informational flyer and obtained their informed consent.

Table 1. Descriptive variables under study

Age at time of screening	Perinatal health problems	Family member with developmental problems
Season of birth	Admission to neonatal unit	Paternal educational attainment
Sex	Neonatal health problems	Maternal educational attainment
Race	Subsequent health problems in child	Educational attainment of main carer
Weeks of gestation	Maternal age at birth	Main carer
School enrolment	Paternal age at birth	Maternal employment
Age of school enrolment	Birth weight	Paternal employment
Number of siblings	Birth head circumference	Household income level
Birth order	Apgar 1 minute	Number of household members
Singleton or twin delivery	Apgar 5 minutes	Relationship of household members
Maternal disease before pregnancy	Neurologic followup	Abnormal results in developmental items of wellness checklist protocol
Maternal disease during pregnancy	Other in-hospital followup	Checkup in which abnormal results were found
Maternal disease after pregnancy	Age followup visits ended	
Paternal disease	Family history of developmental disorders	

RESULTS

A total of 2389 children born between June 1, 2009 and May 31, 2015 were included in the caseload assigned to the San Blas Primary Care Centre as of June 30 2015.

Children born preterm

We identified 129 children born late preterm, of whom we selected 58 at random, amounting to 31.2% of children born preterm and 44.96% of children born late preterm managed in our centre. The flow chart in Fig. 1 shows the distribution of children by gestational age, while Fig. 2 shows the percentage distribution of children assessed with the Battelle screening test.

The sample of 58 children born late preterm and the total population of children born late preterm managed in our clinic were similar as regards the descriptive variables presented in Table 1. During the routine wellness checkup visits, only 1 of the

58 children had abnormal results in the developmental items, corresponding to 1.72% of the sample. Another child exhibited developmental problems but had normal results in the developmental items, data based on which we estimated a prevalence of developmental delays of 0.034 in children born preterm. When it came to the family history of delays, only 1 patient had a history in a close relative (sister).

The parents of every child in the sample were healthy, excepting the potential presence of gestational endocrine disorders.

Children born at term

The distribution by gestational age of children born at term followed a normal distribution, with a higher percentage of children born at 39 weeks. One child had an isolated language delay, and delay was suspected in another 2. Thus, the prevalence of delays was 0.052. Only 1 child had a first-degree relative with a diagnosed delay (father).

Figure 1. Flow chart of the distribution by gestational age at birth of children included in the study at the San Blas Primary Care Centre (Parla, Madrid)

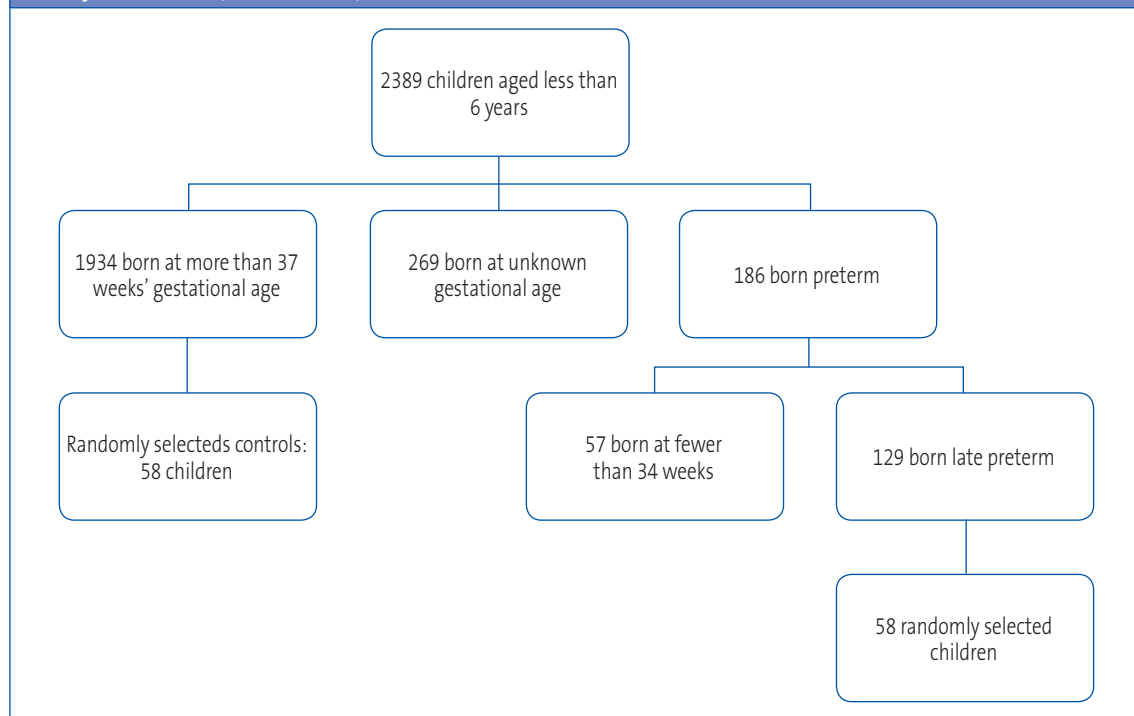
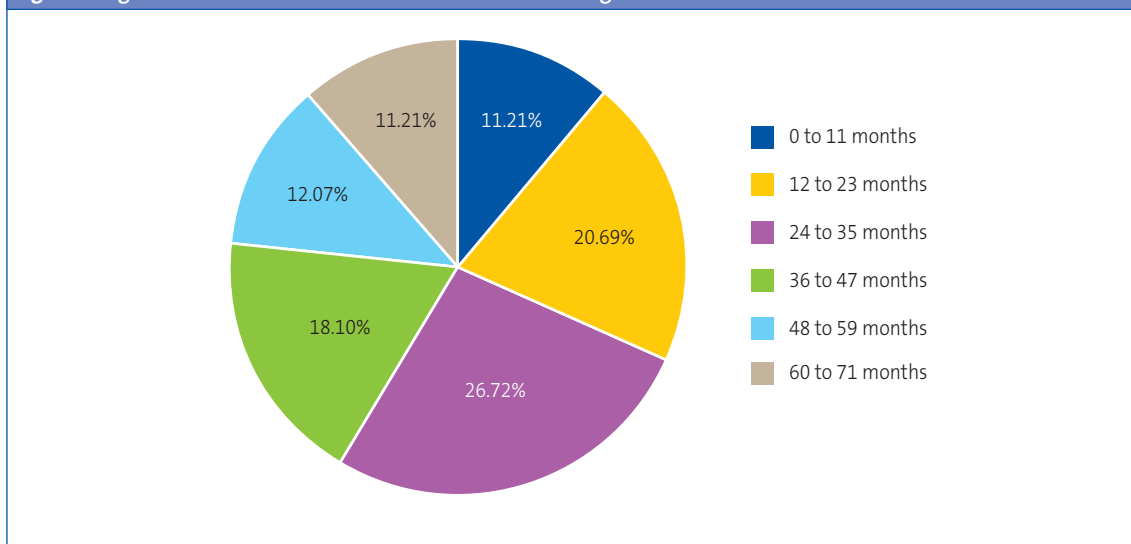


Figure 2. Age of children assessed with the Battelle screening test

The parents in this group were also healthy, with the exception of endocrine disorders (mainly gestational diabetes).

Group comparison

Table 2 compares socioeconomic variables in the families of the two groups under study, while **Table 3** compares variables between children born preterm and children born at term that were assessed with the Battelle screening test. The demographic characteristics were similar in both groups. We only found significant differences in maternal disease during gestation and variables related to preterm birth: gestational age, twin pregnancy, admission to neonatal unit and birth weight and head circumference.

Test results

We did not find significant differences between groups in the means of the total score and the developmental domain scores, or in the number of children with relevant deviations from the mean (-1, -1.5 and -2 SDs) versus children without such deviations (**Table 4**).

However, when we analysed the deviations overall, we found 5 children born to term versus 1 born preterm with scores at -2 SDs, 7 born preterm versus

5 born to term with scores at -1 SD, and 3 children in each group with scores at -1.5 SD. Having found this, we categorised the children in each group based on whether their score was at -2, -1.5, -1 SD or did not signal developmental abnormalities. We then compared preterm and term children in each deviation category, and found that the differences were due to chance, as none were statistically significant between the two groups ($P = .206$ for -2 SDs, $P = 1$ for -1.5 SD and $P = .762$ for -1 SD).

There was no suspicion of psychomotor delay in 14 of the 24 children with relevant deviations (58.3%).

Assuming that the results of the screening test are concordant with those of the full battery, the absolute number and prevalence of delays have increased (0.224 in term children and 0.207 in preterm children). There was only 1 child that did not have developmental abnormalities at the time of the study but had had them in the past, who we counted as a case of delay.

We compared the variables listed in **Table 1**, classifying children according to whether or not they had a relevant deviation on performing the screening test. Our aim was to identify risk factors, and we found that season of birth and the 1 minute Apgar score were associated with an increased risk of developmental delay (**Table 5**).

Table 2. Comparison of social and family characteristics in the groups of children born late preterm and born to term assessed with the Battelle test

Variable	Children born late preterm assessed with Battelle test 58 (95 CI)	Children born to term assessed with Battelle test 58 (95 CI)	Statistical significance
Variable	31.66 ± 5.61 (30.216 to 33.104)	31.88 ± 4.91 (30.616 to 33.144)	P.823
Maternal age	33.83 ± 6.55 (32.144 to 35.516)	34.39 ± 4.85 (33.142 to 35.638)	P.602
Paternal age	24816 ± 16953 (20542.966 to 29179.034)	29307.27 ± 17447 (24817.099 to 33797.441)	P.162
Reported income (in euro)	1.16 ± 1.099 (0.877 to 1.443)	0.83 ± 0.752 (0.636 to 1.024)	P.062
Number of siblings	1.91 ± 0.978 (1.658 to 2.162)	1.63 ± 0.645 (1.464 to 1.796)	P.071
Birth order	3.362 ± 1.2523 (3.040 to 3.684)	3.069 ± 1.2685 (2.743 to 3.395)	P.213
Number of additional household members	17.24%	17.2%	P 1
Family history	13.8%	17.3%	P.798
Maternal disease before pregnancy	48.3%	27.6%	P.035
Maternal disease during pregnancy	20.7%	15.5%	P.630
Maternal disease after pregnancy	6.9%	12.1%	P.528
Paternal disease	57%/43%	55%/45%	P 1
Mother employed/unemployed	81%/17%	91%/9%	P.177
Father employed/unemployed	94.8% (69%)	93.1% (65.5%)	P 1 (P.843)
Mother is main caregiver (exclusively)	No education 3.4% Primary education 25.9% Secondary education 48.3% University degree 20.7% UK/NA 1.7%	No education 1.7% Primary education 37.9% Secondary education 36.2% University degree 22.4% Master's degree 1.7%	P.454
Children with mothers with a primary education (%)	25.9%	37.9%	P.232
Paternal educational attainment	No education 1.7% Primary education 29.3% Secondary education 48.3% University degree 15.5% UK/NA 5.2%	No education 1.7% Primary education 36.2% Secondary education 44.8% University degree 13.8% UK/NA 3.4%	P.945

95 CI: 95% confidence interval; UK/NA: unknown/no answer.

DISCUSSION

This study is the first of the kind to be conducted in the Spanish population, comparing developmental delays in children born late preterm versus children born at term by means of the Battelle test. Contrary to the evidence in the current literature, our study found that psychomotor development was similar in children born preterm compared to their term peers.¹⁸⁻²² We found similar results in

children of different ages below 6 years, both in the total score and in the different domains of the test, including the personal-social, adaptive, motor, language and cognitive domains, for chronological as well as corrected age. Our findings are similar to those of the study by Demestre *et al* (2016), which did not find differences in the total score of the ASQ-3 questionnaire at age 48 months.²²

The prevalence of developmental disorders found after screening was very similar in both groups

Table 3. Comparison of personal characteristics in the groups of children born late preterm and born to term assessed with the Battelle test

Variable	Children born late preterm assessed with Battelle test 58 (95 CI)	Children born to term assessed with Battelle test 58 (95 CI)	Statistical significance
Age at the time of study (in months)	33.448 ± 19.184 (28.511 to 38.385)	33.466 ± 18.843 (28.617 to 38.315)	<i>P</i> .996
Twin pregnancy	6 (×2)	0	<i>P</i> .027
Gestational age (in weeks)	35.26 ± 0.81 (35.052 to 35.468)	39.17 ± 1.16 (38.871 to 39.469)	<i>P</i> .001
Sex (%): male/female	44.83%/55.17%	44.83%/55.17%	<i>P</i> 1
Race	70.69% Caucasian 12.07% Afro-American 8.62% Indigenous American 6.9% Asian 1.72% Romani	84.5% Caucasian 8.6% Indigenous American 3.4% Romani 1.7% Asian 1.7% Afro-American	<i>P</i> .119
Birth weight (in grams)	2513 ± 510 (2381.746 to 644.254)	3238.5 ± 404 (3134.526 to 3342.474)	<i>P</i> .001
Birth head circumference (in centimetres)	32.3 ± 1.54 (31.904 to 32.696)	34.33 ± 1.52 (33.939 to 34.721)	<i>P</i> .001
1 minute Apgar	9.19 ± 0.96 (8.943 to 9.437)	9.11 ± 1.52 (8.719 to 9.501)	<i>P</i> .735
5 minute Apgar	9.85 ± 0.41 (9.744 to 9.956)	9.74 ± 0.89 (9.511 to 9.969)	<i>P</i> .395
Season of birth	Spring 21% Summer 30% Autumn 11% Winter 38%	Spring 21% Summer 28% Autumn 15% Winter 36%	<i>P</i> .868
Enrolled in school	67.24%	62.1%	<i>P</i> .698
Age of enrolment (in months)	17.28 ± 11.01 (14.446 to 20.114)	18.14 ± 11.97 (15.059 to 21.221)	<i>P</i> .688
Abnormalities in developmental items	1.72%	0%	<i>P</i> 1
Prevalence of delays before Battelle test	0.034	0.052	<i>P</i> 1
Admission to neonatal unit	19%	5.2%	<i>P</i> .043
Perinatal complications other than preterm birth	10.34%	5.17%	<i>P</i> .490
Health problems in first month of life	6.9%	1.8%	<i>P</i> .364
Health problems after 1 month of life	32.8%	24.1%	<i>P</i> .411

95 CI: 95% confidence interval.

(0.224 in children born at term versus 0.207 in children born preterm). These figures are slightly higher than the prevalence found in a study that assessed the development of children aged 0 to 6 years in Navarre, with delays in 11.2% of the children (prevalence of 0.112), although the prevalence in the latter study referred to actual developmental disorders and did not include mere delays

in the achievement of developmental milestones, which may account for the difference between the studies.²³ One study conducted in Argentina in the same age group found an unexpectedly high prevalence of 57% (0.57), which may be due to the use of a battery of assessment tools and diagnostic tests over several days to assess for the presence of developmental disorders, as opposed to a

Table 4. Comparison of the total scores and domain scores of the Battelle screening tests in full term and late preterm groups, in terms of raw scores and abnormal deviation from the average versus no deviation

Variable (mean score)	Late preterm assessed with Battelle test, 58 (95 CI)	Late preterm assessed with Battelle test, 58 (95 CI)	Statistical significance	Variable (number of children with relevant standard deviations in each group)	Late preterm assessed with Battelle test, 58	Full term assessed with Battelle test, 58	Statistical significance
Total score in Battelle test (points)	98.345 ± 43.8 (87.073 to 109.617)	100.103 ± 42.37 (89.199 to 111.007)	<i>P</i> .826	Total score in Battelle test with standard deviations	11	13	<i>P</i> .819
Personal-social domain	22.35 ± 10.19 (19.727 to 24.973)	22.62 ± 9.53 (20.167 to 25.073)	<i>P</i> .883	Personal-social domain	21	17	<i>P</i> .553
Adaptive domain	21.14 ± 9.72 (18.638 to 23.642)	21.62 ± 9.64 (19.139 to 24.101)	<i>P</i> .789	Adaptive domain	12	13	<i>P</i> 1
Motor domain	19.97 ± 9.16 (17.613 to 22.327)	20.66 ± 9.16 (18.303 to 23.017)	<i>P</i> .686	Motor domain	12	11	<i>P</i> 1
Language domain	17.03 ± 7.27 (15.159 to 18.901)	17.03 ± 7.18 (15.182 to 18.878)	<i>P</i> 1	Language domain	12	17	<i>P</i> .391
Cognitive domain	17.69 ± 8.42 (15.523 to 19.857)	18 ± 8.18 (15.895 to 20.105)	<i>P</i> .841	Cognitive domain	22	15	<i>P</i> .84

95 CI: 95% confidence interval.

Table 5. Confounding factors that may be at play in scoring lower than expected in the Battelle test

Variable	Children with relevant standard deviations in Battelle test (95 CI)	Children without relevant deviations in the Battelle test (95 CI)	Statistical significance
Season of birth	Spring 41.7% Summer 25% Autumn 12.5% Winter 20.8%	Spring 15.2% Summer 29.3% Autumn 13% Winter 42.4%	- <i>P</i> .031 - -
Apgar 1 minute	8.65 ± 1.695 (7.934 to 9.366)	9.28 ± 1.109 (9.053 to 9.507)	<i>P</i> .019

95 CI: 95% confidence interval.

single screening test.²⁴ The prevalence in our two samples of patients from Parla fell between the values found in these other two studies.

Our findings allow us to state that in the population of children aged less than 6 years managed in the San Blas Primary Care Centre, those born after 34 weeks' gestation exhibit a homogeneous pattern of development.

This is not consistent with previous studies performed in the United Kingdom or France with the use of different assessment tools, which have often focused solely on children born extremely preterm (an exclusion criterion in our study) or on other variables.¹⁸⁻²²

The prevalence rates found in our study were also inconsistent with those found in the study conducted in Catalonia, which were 0.17 in children born preterm and 0.05 in children born at term.²² The reason for these discrepancies is not clear. On one hand, the sample in the Catalonian study may not be comparable to the sample in our study, as the former excluded children that were admitted to the neonatal unit from the group of children born to term.²² Also, children in the Catalonian study were tested between ages 45 and 50 months and 30 days, unlike our study, where the test could be performed at any age less than 6 years, so that the former may have missed delays that occurred but resolved prior to testing or developmental

problems with later onsets that would manifest after testing. It is also possible that the level of development was not judged similarly due to the use of different tests. It is also worth noting that tests were also administered differently, as it was the parents that completed the questionnaire in the Catalonian study, including 7 items with subjective answers, compared to the direct administration of the battery in our study, which is more objective *a priori*. This could explain the lower prevalence of developmental delays found in the study by Demestre *et al* (2016), although there does not seem to be a difference in the assessment of development in children aged more than 31 months with the use of the ASQ-3 in the Catalonian study versus the Battelle Developmental Inventory used in our study.²⁵

On the other hand, a study conducted in a primary care centre in Asturias analysed groups of children comparable to those in our study in terms of descriptive variables such as gestational age, birth weight, sex, perinatal complications and subsequent health problems.²⁶ This study did not find any differences between children born preterm and children born to term in the use of health care resources in terms of number of visits to the paediatrician or nurse, number of referrals to specialists or performance of diagnostic tests,²⁶ which may reflect a similar prevalence and degree of developmental problems, as we found in our study.

In any case, we ought to carefully search for and assess the reasons why children in Parla do not fit the patterns described in most of the studies published to date.

In 58.3% of the cases where developmental delays were identified through screening, there had been no previous suspicion, which confirms that these delays are underdiagnosed. This highlights the need to raise awareness in parents, teachers and paediatricians to adequately address potential developmental problems in each individual, and to include screening for developmental delays as part of the routine care offered to healthy children in outpatient paediatric clinics.

Although the design of our study was not suitable for identifying risk factors for developmental delay other than preterm birth, our findings did corroborate that the 1 minute Apgar score is one of these factors.⁸

One of the relevant findings of our study was that certain factors, such as socioeconomic status, black race, substance use or infection, were not associated with an increased risk of psychomotor retardation, contrary to other studies.²⁷ It is possible that the design or small sample of our study did not allow for the detection of existing differences.

Another unexpected finding that has not been reported in the literature was the association between developmental delay and season of birth: birth in spring was associated with an increase in suspected developmental delay, and birth in spring with a decreased prevalence of delay.

There is evidence of the importance of seasonality in the development of certain diseases. There are diseases with seasonal patterns, such as respiratory infections, whose incidence increases in winter,²⁸ or diseases that peak in summer (appendicitis, diverticulitis, myocardial infarction, atrial fibrillation); the reason for this variability is not yet understood.²⁹ Along these lines, we propose the hypothesis of a potential association between season of birth and developmental delay.

Previous studies have found an association between preterm birth and season of the year, with contradictory results, although there is no previous evidence of an association of birth season with developmental delay. For instance, in some regions, such as Japan, there is an increased incidence of preterm birth in summer and winter.³⁰ In Africa, preterm birth is more frequent in July and October.³¹ Other studies have found an association of preterm birth with the start of the dry season in Zimbabwe, autumn in Bangladesh, or winter in London.³² Yet others have found associations with factors such as maternal age or race.³³ Our study did not corroborate any of these associations.

It remains to be determined whether there is a seasonal pattern in developmental delay and

whether it depends on the population, birth during spring, or variables associated with the spring that could have been identified through multivariate analysis in a larger sample.

Despite the careful design of the study, there are certain limitations that need to be considered in interpreting its results. First of all, the arbitrary definition of ± 3.5 months as a clinically relevant difference used in the sample size calculation does not have the same meaning at different ages. A 3.5-month delay in development is not the same at age 3 months and age 3 years. However, specific standard deviations have been provided for each age group for the Battelle screening test, which would correct this potential bias.

On the other hand, given that we conducted a descriptive study without the intent to extrapolate its findings to the general population, we did not consider whether the matched controls were representative of the general population, even though we did compare our results with the existing literature. However, the narrow 95% confidence intervals found in our study would make our findings valid for populations of similar characteristics. Only the time of school enrolment had a slightly wide confidence interval of 6 months for both groups. The rest of the variables were within narrow bounds.

Last of all, our study did not differentiate between children born preterm with a history of perinatal complications associated with a greater risk of

developmental delays (perinatal hypoxia, periventricular haemorrhage, etc) versus children born preterm that did not, and did not consider other factors that may lead to developmental delays independently of gestational age. However, we did collect data on these aspects in the questionnaire, although given the sample size and design of the study, we were unable to obtain significant data on these confounding variables.

CONCLUSIONS

In conclusion, our study did not find differences in the prevalence of developmental delays between children born to term (0.224) and children born late preterm (0.207). Since developmental delays had not been suspected in more than 50% of the children in whom screening found some degree of delay, our study evinces the need to implement protocols for the assessment of psychomotor delay within the routine wellness checkup programme.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the young patients and their families that participated in the study for their disinterested collaboration.

REFERENCES

1. Martínez Gertner M. Eficacia de una breve intervención temprana basada en la evaluación del desarrollo del neonato prematuro: efecto sobre el estrés, la depresión y las percepciones maternas [doctoral thesis]. In: Universitat Autònoma de Barcelona [online] [accessed 03/04/2018]. Available at www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/32092/mmg1.de1.pdf;jsessionid=B5E0D176D4825FD8F37940D2FCF9DD1A.tdx1?sequence=1
2. Tosca Segura R. Prematuros extremos: ¿es posible establecer un límite de viabilidad? *Anales (Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana)*. 2011;12:1-20.
3. Hurtado Suazo JA, García Reymundo M, Calvo Aguilar MJ, Ginovart Galiana G, Jiménez Moya A, Trincado Aguinagalde MJ, et al. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:327.e1-327.e7.
4. De Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems

- in moderate and late preterm children and adults: a review. *Sem Fetal & Neonatal Med.* 2012;17: 163-9.
5. Pallás Alonso CR, Grupo Prevnfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Actividades preventivas y de promoción de la salud para niños prematuros con una edad gestacional menor de 32 semanas o un peso inferior a 1500 g. Del alta hospitalaria a los siete años (1.^a parte). *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2012;14:153-66.
 6. Contreras MM. Clasificaciones diagnósticas de los trastornos del desarrollo. In: Lejarraga H. *Desarrollo del niño en contexto.* Buenos Aires: Paidós SAICF; 2004. p. 143-92.
 7. Lira MI. Factores de riesgo para el desarrollo psicomotor del lactante de nivel socioeconómico bajo. *Rev Chil Pediatr.* 1994;65:21-7.
 8. Ramos Sánchez I. Detección y diagnóstico precoz de los trastornos del desarrollo psicomotor. *Vox Paediatrica.* 2007;15:36-43.
 9. Guillois B, Castel S, Beunard A, Blaizot X, Creveuil C, Proia-Lelouey N. Efficacité des programmes d'intervention précoce auprès des familles sur le développement neuro-comportemental des enfants prématurés. *Arch Pédiatrie.* 2013;20:132-3.
 10. Moraleda Barreno E, Romero López M, Cayetano Menéndez MJ. La prueba de cribado del inventario de desarrollo de Battelle para la detección precoz de alteraciones del desarrollo. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:372-9.
 11. Hervada X, Naveira G, Santiago MI, Mujica OJ, Vázquez E, Manrique R, et al. Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.1, octubre 2014. In: Xunta de Galicia [online] [accessed 03/04/2018]. Available at www.sergas.gal/Saude-publica/EPIDAT
 12. Casado Sánchez ML. Prematuros tardíos vs a término ¿hay diferencias en cuanto a retrasos del desarrollo? In: Google Forms [online] [actualizado el 07/07/2015; consultado el 03/04/2018]. Available at <http://goo.gl/forms/16bKHCx2hB>
 13. Newborg J, Stock J, Wnek L. *Inventario de desarrollo Battelle.* Madrid: TEA; 1996.
 14. Glascoe FP, Martín ED, Humphrey S. A comparative review of developmental screening tests. *Pediatrics.* 1990;86:547-54.
 15. Glascoe FP, Byrne KE. The usefulness of the Battelle Developmental Inventory Screening Test. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32:273-80.
 16. Berls AT, McEwen IR. Battelle Developmental Inventory. *Phys Ther.* 1999;79:776-83.
 17. Glascoe FP. Are overreferrals on developmental screening tests really a problem? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:54-9.
 18. Snider L, Majnemer A, Mazer B, Campbell S, Bos AF. Prediction of motor and functional outcomes in infants born preterm assessed at term. *Pediatr Phys Ther.* 2009;21:2-11.
 19. De Kieviet JF, van Elburg RM, Lafeber HN, Oosterlaan J. Attention problems of very preterm children compared with age-matched term controls at school-age. *J Pediatr.* 2012;161:824-9.
 20. Brémond M, Blond MH, Chavet-Queru MS, Hémar I, Miret S, Lionnet C, et al. Devenir médical, psychologique et affectif à l'âge d'un an des prématurés indemnes de handicap sévère. Étude prospective cas-témoins. *Arch Pédiatrie.* 1999;6:1163-71.
 21. Blond MH, Castello-Herbreteau B, Ajam E, Lecuyer AI, Fradet A, Patat C, et al. Devenir médical, cognitif et affectif à l'âge de quatre ans des prématurés indemnes de handicap sévère. Étude prospective cas-témoins. *Arch Pédiatrie.* 2003;10:117-25.
 22. Demestre X, Schonbaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C, Raspall F, et al. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr (Barc).* 2016;84:39-45.
 23. Álvarez Gómez MJ, Soria Aznar J, Galbe Sánchez-Ventura J, Grupo de Pediatría para el Desarrollo de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Importancia de la vigilancia del desarrollo psicomotor por el pediatra de Atención Primaria: revisión del tema y experiencia de seguimiento en una consulta en Navarra. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11:65-87.
 24. Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, Álvarez M, Boullón M, Breiter P, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75:75-6.
 25. Rubio-Codina M, Araujo MC, Attanasio O, Grantham-McGregor S. Validez concurrente y viabilidad de pruebas cortas comúnmente usadas para medir el desarrollo infantil temprano en estudios a gran escala: metodología y resultados. In: Banco Interamericano de Desarrollo [online] [accessed 03/04/2018].

- Available at <https://publications.iadb.org/handle/11319/7823?locale-attribute=es&>
26. López Martínez A, Mantecón Fernández L, González Álvarez CE, Arias Llorente RP. Consumo de recursos sanitarios en Atención Primaria de los prematuros tardíos. Estudio caso-control en un centro de salud urbano [scientific letter]. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83:213-5.
 27. Álvarez Mingorance, P. Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar [doctoral thesis]. In: Universidad de Valladolid [online] [accessed 03/04/2018]. Available at <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/113>
 28. Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en Atención Primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:222-6.
 29. Guerrero Guerrero VH. Diverticulitis. Cambiando los paradigmas en el tratamiento. *Cir Gen*. 2013;35:S41-2.
 30. Matsuda S, Kahyo H. Seasonality of preterm births in Japan. *Int J Epidemiol*. 1992;21:91-100.
 31. Rayco-Solon P, Fulford AJ, Prentice AM. Differential effects of seasonality on preterm birth and intrauterine growth restriction in rural Africans. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:134-9.
 32. Lee SJ, Steer PJ, Filippi V. Seasonal patterns and preterm birth: a systematic review of the literature and an analysis in a London-based cohort. *BJOG*. 2006; 113:1280-8.
 33. Cooperstock M, Wolfe RA. Seasonality of preterm births in the collaborative perinatal project: demographic factors. *Am J Epidemiol*. 1986;124:234-41.