



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

**“INCIDENCIA Y FACTORES  
ASOCIADOS A LA RESTRICCIÓN DE  
CRECIMIENTO EXTRAUTERINO EN  
PREMATUROS DE MUY BAJO PESO  
AL NACER – ESTUDIO  
MULTICÉNTRICO EN LA RED  
NEONATAL NEOCOSUR”**

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA

FABIOLA RIVERA ABBIATI

LIMA - PERÚ

2021



**ASESOR**

Mg. Jaime Alfredo Martin Zegarra Dueñas

**JURADO DE TESIS**

DR. LUIS ARTURO PEDRO SAONA UGARTE

PRESIDENTE

MG. JORGE ENRIQUE OSADA LIY

VOCAL

MG. YOLANDA PREVOST RUIZ

SECRETARIA

## **DEDICATORIA.**

A mi madre que me enseñó la perseverancia.

A mi esposo, por su constante apoyo.

A Tiago, por ser el motivo de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios, por ser la fuente de toda sabiduría.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis autofinanciada

## ***TABLA DE CONTENIDOS***

***RESUMEN***

***ABSTRACT***

<b><i>I.</i></b>	<b><i>INTRODUCCION</i></b>	<b><i>1</i></b>
<b><i>II</i></b>	<b><i>HIPOTESIS</i></b>	<b><i>8</i></b>
<b><i>III</i></b>	<b><i>OBJETIVOS</i></b>	<b><i>9</i></b>
<b><i>IV</i></b>	<b><i>METODOLOGIA</i></b>	<b><i>10</i></b>
<b><i>V</i></b>	<b><i>RESULTADOS</i></b>	<b><i>19</i></b>
<b><i>VI</i></b>	<b><i>DISCUSION</i></b>	<b><i>53</i></b>
<b><i>VII.</i></b>	<b><i>CONCLUSIONES</i></b>	<b><i>71</i></b>
<b><i>VIII.</i></b>	<b><i>RECOMENDACIONES</i></b>	<b><i>72</i></b>
<b><i>IX.</i></b>	<b><i>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</i></b>	<b><i>73</i></b>

## RESUMEN

Antecedentes: La Restricción de Crecimiento Extrauterino (RCEU) es común en RN de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) y se asocia con alteraciones en el desarrollo neurológico. Objetivo: Determinar la incidencia y factores asociados a la RCEU en RNMBPN entre 22 y 32 semanas de edad gestacional (EG). Métodos: En este estudio longitudinal, observacional, de tipo cohorte única retrospectiva se incluyeron neonatos menores de 33 semanas de edad gestacional, con muy bajo peso al nacer (menor o igual a 1500gr), nacidos en los centros hospitalarios que pertenecen a la red neonatal NEOCOSUR entre los años 2002-2016. Se determinó la incidencia acumulada y densidad de incidencia de la RCEU, definida como una disminución  $> 2$  en el valor de z score entre el nacimiento y las 36 semanas de EG, determinada en referencia a los cambios en el peso y perímetro cefálico del prematuro. Se determinaron los factores independientemente asociados a RCEU para lo cual se construyeron modelos de Poisson multinivel, tanto bivariados como multivariados y se calcularon los riesgos relativos de dichos factores. Resultados: Se incluyeron 7,946 pacientes con un z score (IC95%) promedio al nacer de -0,56 (-0,57; -0,54) y -2,01 (-2,03; -1,99) a las 36 semanas de EG. La incidencia acumulada de RCEU en referencia a los cambios en el peso y perímetro cefálico fue del 23,5% y 15,3%, respectivamente. Los factores asociados con RCEU determinada en referencia a los cambios en el peso fueron país de procedencia, género femenino, EG, hipertensión materna, ventilación mecánica, uso de surfactante, la presencia de ductus persistente, sepsis de inicio temprano, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar. Los factores asociados con RCEU determinada en

referencia a los cambios en el perímetro cefálico fueron el país de procedencia, el sexo femenino, EG, la clasificación Fenton, cuidado prenatal, la presencia de hipertensión materna, ventilación mecánica, la presencia de ductus persistente, la enterocolitis necrotizante y hemorragia intracraneal. La incidencia acumulada de RCEU determinada en referencia a los cambios en el peso, disminuyó con el paso de los años estudiados, disminuyendo del 26,2% en el quinquenio inicial (2002-2006) al 23,3% entre 2007-2011 y 21,6% en el último quinquenio analizado (2012-2016). Conclusión: RCEU es frecuente en NEOCOSUR y está asociado con factores perinatales y del país de procedencia. Durante los últimos años se evidenció una disminución en la RCEU.

**Palabras claves: Restricción crecimiento extrauterino; z score; neonatos muy bajo peso.**



## ABSTRACT

Background: EUGR is common in VLBW infants and associated with adverse neurodevelopmental outcome. Aim: Determine the incidence and associated factors for EUGR in VLBW infants between 22–32 weeks of gestational age (GA) at NEOCOSUR. Methods: In this observational, retrospective cohort study, newborns with less than 33 weeks of gestational age, with very low birthweight (less than 1500gr), from NEOCOSUR center between 2002-2016 were included. Cumulative incidence and incidence density for EUGR was calculated, defined as  $>2$  decrease in z-scores between birth and 36 weeks, for weight and head circumference. We assessed the independent association of perinatal factors and time periods with EUGR, assessed through multilevel Poisson model, using both, univariate and multivariate analysis. Relative risk was calculated for associated factors. Results: We included 7,946 infants with a mean (CI 95%) z-score at birthweight of -0.56 (-0.57; -0.54) decreasing to -2.01(-2.03;-1.99) at 36 weeks of GA. Cumulative incidence of EUGR according to weight and head circumference occurred in 23.5% and 15.3%, respectively. Factors associated with EUGR by weight were country of origin, female gender, GA, maternal hypertension, mechanical ventilation, surfactant use, persistent ductus arteriosus, early onset sepsis, necrotizing enterocolitis and pulmonary broncho dysplasia. Factors associated with EUGR by head circumference were country of origin, female gender, GA, Fenton classification, antenatal care, maternal hypertension, mechanical ventilation, persistent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis and intracranial hemorrhage. Cumulative incidence of EUGR by weight decreased

from 26.2% in period 2002-2006 to 23.3% in period 2007-2011 to 21.6% in period 2012-2016. Conclusion: EUGR is common in NEOCOSUR and associated with perinatal factors and country of origin. A marked decline in EUGR was demonstrated during the last years.

**Key words: Extrauterine growth restriction; z score; very low birthweight.**

## I. INTRODUCCION

La restricción de crecimiento extrauterino (RCEU) en prematuros de muy bajo peso es un fenómeno casi universal y evidencia la dificultad que tienen los prematuros para adaptarse al medio extrauterino. El nacimiento prematuro interrumpe la etapa donde el crecimiento es sumamente rápido; además muchos de estos prematuros desarrollan enfermedades crónicas en sus primeras semanas de vida cuando se espera un crecimiento rápido, con consecuente aumento en los requerimientos calóricos. Los cambios de peso durante la primera semana de vida reflejan principalmente la fluctuación del agua corporal total, mientras que los cambios posteriores a la segunda semana de vida parecen reflejar el crecimiento en respuesta al apoyo nutricional.<sup>1</sup>

La RCEU es común y, a menudo, grave en los recién nacidos prematuros de peso extremadamente bajo al nacer.<sup>2</sup> En comparación con los recién nacidos a término, los recién nacidos prematuros tienen una mayor pérdida de peso y tardan más en recuperar su peso al nacer, lo que genera un mayor déficit de crecimiento.<sup>3,4</sup> El estado de los neonatos prematuros es altamente catabólico debido a enfermedades coexistentes<sup>5</sup> y, a menudo, no satisfacen las necesidades de energía y nutrientes para imitar las tasas de crecimiento en el útero. Por lo tanto, la restricción de crecimiento es común en casi todos los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, especialmente durante las primeras dos o tres semanas después del nacimiento. Esta condición se debe a los déficits acumulativos de energía y proteínas que se producen a pesar de los suplementos calóricos y proteicos en las ingestas recomendadas<sup>6</sup> en un neonato con almacenamiento

endógeno limitado.<sup>7,8</sup> Otros factores, como la edad gestacional, el peso al nacer, las enfermedades concomitantes, la ventilación mecánica y la administración concomitante de diuréticos o esteroides, pueden influir en el crecimiento posnatal en los neonatos de muy bajo peso.<sup>5,9</sup> El crecimiento durante el período fetal y neonatal es importante para las enfermedades de inicio en la edad adulta, como la enfermedad de las arterias coronarias, la diabetes y la hipertensión.<sup>10</sup> La razón más importante para identificar RCEU es poder optimizar el apoyo nutricional en los recién nacidos que no están creciendo bien con el objetivo de mitigar los resultados adversos posteriores, como un desarrollo neurológico alterado. Por lo tanto, es importante monitorear el crecimiento de estos bebés después del nacimiento.

Por otro lado, si tomamos en cuenta que son 3 factores que podrían influenciar la RCEU: la ingesta nutricional, el peso al nacer y factores no nutricionales (comorbilidades, gravedad de la enfermedad, etc.)<sup>6</sup> sería importante determinar la incidencia de RCEU a través de los años, pues se conoce que durante las dos últimas décadas, la mejora de la atención perinatal y neonatal, además de mejoras en prácticas nutricionales<sup>11, 12</sup> han contribuido a mejorar la supervivencia y las complicaciones mayores, de los lactantes prematuros y de muy bajo peso al nacer.<sup>13</sup> Esta disminución en la RCEU a través de los años ha sido demostrada en algunos estudios realizados en otros países.<sup>14,15</sup>

En el útero, la tasa de crecimiento de un feto está determinada por su potencial genético y modificada por factores "ambientales" como la nutrición materna, la composición corporal, patologías o la altitud sobre el nivel del mar. Después del nacimiento, los patrones de crecimiento de los neonatos prematuros

están bajo el control externo del personal neonatal que modifica la ingesta de nutrientes de los bebés.<sup>16</sup> El crecimiento esperado del feto describe el crecimiento humano más rápido, aumentando el peso más de seis veces entre las 22 y las 40 semanas. Los recién nacidos prematuros, que nacen durante esta fase de rápido crecimiento, dependen de los profesionales de la salud para evaluar su crecimiento y brindarles una nutrición y atención médica adecuadas.<sup>17</sup> El riesgo de desnutrición entre los neonatos está relacionado con la reducción de las reservas de nutrientes al nacer, la inmadurez en la absorción y el uso de nutrientes, la inmadurez de los órganos, el poco avance en los alimentos parenterales y enterales, y la dependencia de los proveedores de atención médica para identificar y proporcionar eficazmente los nutrientes necesarios durante un período de rápido crecimiento y desarrollo. Las complicaciones de la prematuridad, como la enterocolitis necrotizante y la enfermedad pulmonar crónica, pueden contribuir también al desarrollo de la desnutrición.<sup>18</sup>

Los avances tecnológicos de los últimos años han permitido una mayor supervivencia de neonatos con menores edades gestacionales y pesos más bajos al nacer. Estos pacientes por su misma prematuridad y bajo peso, presentan múltiples complicaciones en su manejo, algunas de las cuales afectan directamente su ganancia de peso.<sup>19</sup> La mejora en la supervivencia de prematuros de muy bajo peso al nacer ha cambiado el enfoque del cuidado neonatal hacia medidas que mejoren el crecimiento postnatal y nutrición con el objetivo de alcanzar velocidades de crecimiento que optimicen los resultados de salud posteriores.<sup>20</sup> Diversas sociedades de Pediatría a nivel mundial han recomendado que el crecimiento postnatal de los prematuros debería igualar al crecimiento de

un feto que permanece intrauterino hasta que llega a término.<sup>11, 21-34</sup> Sin embargo, a pesar de los avances en el soporte nutricional de los prematuros de muy bajo peso al nacer mediante nutrición parenteral temprana y agresiva y nutrición enteral se observa con mucha frecuencia restricción del crecimiento en el periodo postnatal, con tasas de crecimiento significativamente menores a las tasas de crecimiento intrauterino para fetos con la misma edad gestacional, situación conocida como RCEU.

La incidencia de RCEU, medida en referencia a los cambios en el peso del prematuro, está descrita entre el 8% y el 89% en los diferentes estudios.<sup>14, 35-42</sup> Al comparar diversos estudios realizados en países como Estados Unidos, China, España, Argentina y Brasil se evidencia que existe una variación en la prevalencia de RCEU por peso entre las poblaciones, con cifras de 26% en Brasil<sup>39</sup>, 28% en USA<sup>35</sup>, 52% en Argentina<sup>41</sup>, 56.8% en Shanghai<sup>36</sup>, 77% en España<sup>42</sup> y hasta 89% en USA.<sup>40</sup> En el Perú, en un estudio realizado por Baltuano<sup>43</sup> de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en Lima, Perú se encontró que la incidencia de RCEU según peso llegaba a 72%. Estas incidencias tan variadas se pueden deber a los diferentes criterios utilizados para definir RCEU, diferencias en las poblaciones estudiadas, uso de diferentes curvas de referencia, entre otros.

En los recién nacidos prematuros, la RCEU se puede definir utilizando diferentes puntos de corte considerando el peso post natal: inferior al percentil 10, inferior al percentil 3 y disminución del peso en más de 2 puntuaciones de z score.<sup>44</sup> En cuanto al momento de la evaluación, encontramos también variación, siendo frecuentes los reportes al alta, al alcanzar la edad de término y a las 36

semanas de edad gestacional.<sup>44</sup> Shah y col.<sup>45</sup> examinaron la sensibilidad y la especificidad de cuatro definiciones de RCEU a las 36 semanas de edad gestacional corregida utilizando la disminución del peso post natal de acuerdo a dos percentiles de referencia, P10 y P3, y la disminución progresiva del z score con una caída de uno o dos puntos, desde el nacimiento, para determinar el valor pronóstico de los resultados del neurodesarrollo a los 18-24 meses (Escala de desarrollo infantil Bayley II). El criterio del peso inferior al percentil 10 tuvo la mayor sensibilidad (88%) pero una especificidad muy baja (13%, razón de probabilidad 1,0). A partir de estas medidas, la diferencia de más de dos desviaciones estándar en la puntuación z para el peso, entre el nacimiento y las 36 semanas, tuvo la mejor predicción de un resultado adverso del neurodesarrollo a largo plazo, como los índices de desarrollo mental, desarrollo psicomotor y alteraciones auditivas u oculares; combinando la mejor especificidad (77%) y sensibilidad (46%). Los métodos basados en puntuaciones de desviación estándar como puntuación z, se han utilizado en pacientes pediátricos y neonatales para evaluar el crecimiento desviado del intervalo considerado normal y pueden ser útiles en la población prematura. Una puntuación z es una medida estadística que indica cómo un único punto de datos se compara con los datos normales y, si está por encima o por debajo del "promedio", qué tan atípica es la medida.<sup>46</sup> La opción utilizando una sola medición en el tiempo es una aproximación considerada como simplista, ya que muchos bebés prematuros caerán por debajo de este límite y se clasificarán como RCEU. Sin embargo, este enfoque no nos permite detectar con precisión diferencias más sutiles, ya que un paciente cuyo puntaje z ha disminuido en 0,5 y un paciente cuyo puntaje z ha disminuido en 2 se clasificarían iguales.

Por otro lado, otros bebés podrían clasificarse erróneamente cuando no crecen bien, pero su puntaje z final no está por debajo de la definición de umbral. Finalmente, el puntaje z de peso de algunos bebés está alrededor de ese punto de corte al nacer y permanece cerca de él, lo que lleva a la clasificación de RCEU, a pesar de que seguían su tendencia prenatal y crecían como se esperaba. Cualquier caída en el puntaje z podría ser importante, incluso si el puntaje z del peso final está por encima del valor de corte habitual.<sup>47</sup> Es por ello por lo que en este estudio elegimos la diferencia en el z score entre dos períodos definidos, y no únicamente el valor de z score en una sola medición en el tiempo.

De otro lado, no solo se ha encontrado que un crecimiento de peso intrahospitalario más lento se asocia con un desarrollo neurológico inferior <sup>47-51</sup>, pero también el crecimiento lento del perímetro cefálico (PC) durante la hospitalización.<sup>38,48,49,52-54</sup>

A su vez, es importante monitorear el crecimiento para determinar la incidencia y los factores asociados con la RCEU de estos neonatos en el periodo posparto inmediato a fin de implementar las acciones oportunas que mejoren y eviten la RCEU que impacta en la aparición temprana de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en adultos <sup>55-57</sup>. Se ha demostrado que los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y aquellos con restricción de crecimiento postnatal temprano, tienen alto riesgo de fracaso en el crecimiento posterior y consecuencias a largo plazo, incluyendo la enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes<sup>58</sup>. El aumento de peso durante la



hospitalización y el crecimiento del perímetro cefálico se relacionaron significativamente con mediciones antropométricas por debajo del percentil 10 a los 18 a 22 meses de edad corregida <sup>49</sup>. Los prematuros con RCEU severa tienen un alto riesgo de deterioro del crecimiento durante la infancia<sup>59</sup>. Si bien es cierto que este tema ha sido y es investigado en diferentes países y que los resultados de estas investigaciones han sido de gran relevancia, dada la importancia que tiene la RCEU en nuestros pacientes, es necesario que conozcamos nuestra realidad, la magnitud del problema, su comportamiento en el tiempo y analizar las causas que contribuyen a su desarrollo. De esta manera podemos encontrar una forma de prevenirla y así proteger el futuro de estos niños.

Se puede decir entonces que la restricción del crecimiento extrauterino no solamente es un problema perinatal, sino que se mantiene y afecta el crecimiento a lo largo del tiempo<sup>55-57</sup> y que tiene consecuencias significativas en el desarrollo neurológico de estos pacientes a largo plazo.<sup>60-62</sup> Por lo expuesto, es importante el estudio de la RCEU en nuestro medio y sentar bases para futuras intervenciones.

## **II. HIPOTESIS**

Planteamos como hipótesis de trabajo que los niños nacidos pretérmino menores de 33 semanas de gestación y peso < 1,500 gramos, es decir prematuros de muy bajo peso, presentan una alta incidencia de RCEU y que existe una disminución progresiva en esta incidencia en los períodos 2002–2006, 2007–2011 y 2012-2016.

Asimismo, planteamos que existiría una asociación independiente entre la RCEU y determinados factores demográficos maternos y neonatales, así como con comorbilidades neonatales específicas.

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1 Objetivos principales:**

Determinar la incidencia de la RCEU en el peso y el perímetro cefálico de prematuros menores de 33 semanas latinoamericanos de la Red Colaborativa NEOCOSUR, entre los años 2002-2016.

Determinar los factores asociados al desarrollo de RCEU en el peso y el perímetro cefálico de esta población.

#### **III.2 Objetivos secundario:**

Evaluar los cambios en la incidencia de RCEU por quinquenios en prematuros menores de 33 semanas de la Red Colaborativa NEOCOSUR, entre los años 2002-2016.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1 Diseño del estudio:**

Estudio longitudinal, observacional, retrospectivo.

Tipo: Cohorte única retrospectiva.

Lugar de estudio: 27 unidades de cuidados intensivos neonatales de 6 países de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay), que pertenecen a la red neonatal NEOCOSUR.

Tiempo de estudio: 2002-2016 (15 años)

Para el propósito de este estudio, tres períodos de tiempo (quinquenios) iguales fueron examinados: 2002-2006, 2007-2011, 2012-2016.

### **IV.2 Población:**

Neonatos menores de 33 semanas de edad gestacional, con muy bajo peso al nacer (menor o igual a 1500gr), nacidos en los centros hospitalarios que pertenecen a la red neonatal NEOCOSUR cuya información se encuentre disponible en la base de datos NEOCOSUR.

### **IV.3 Muestra:**

Usando la base de datos NEOCOSUR, formada a partir de una herramienta electrónica, se revisaron todos los registros de los recién nacidos que sobrevivieron a las 36 semanas de edad gestacional corregida, en 27 unidades de cuidados intensivos neonatales de 6 países de América Latina (Argentina, Brasil,

Chile, Paraguay, Perú y Uruguay), entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2016. Evaluamos a los neonatos con menos de 33 semanas de edad gestacional estimada y peso inferior a 1500 gr, sin anomalías congénitas mayores, que fueron atendidos y sobrevivieron hasta las 36 semanas de edad gestacional corregida en el mismo hospital.

#### **IV.4 Criterios de Selección:**

##### Criterios de inclusión

- a) Neonatos con edad gestacional menor a 33 semanas que sobreviven a las 36 semanas de edad gestacional corregida.
- b) Peso al nacimiento menor o igual a 1500gr.
- c) Pacientes hospitalizados en la unidad neonatal de los centros hospitalarios mencionados cuya información se encuentre disponible en la base de datos NEOCOSUR.
- d) Pacientes de centros con información desde el año 2002 hasta el 2016

##### Criterios de exclusión

- a) Paciente con anomalías congénitas mayores.
- b) Embarazos múltiples
- c) Pacientes fallecidos, transferidos o dados de alta antes de los 7 días de vida.
- d) Pacientes con hidrocefalia no congénita.

#### IV.5 Variables y Medición

- a) RCEU variable outcome definida como una disminución en la puntuación z de  $>2$  desviaciones estándar entre el nacimiento y las 36 semanas de edad gestacional corregida. Los parámetros a utilizar fueron el peso y el perímetro cefálico.
- b) Peso al nacer y a las 36 semanas de edad gestacional corregida, en gramos: variable numérica
- c) Perímetro cefálico al nacer y a las 36 semanas de edad gestacional corregida, en cm: variable numérica
- d) Año de nacimiento: variable numérica
- e) Identificador Centro Hospitalario: variable numérica
- f) Edad gestacional al nacer medida en semanas y días desde el primer día del último período menstrual confiable o con la mejor medida obstétrica ecográfica y examen neonatal: numérica
- g) Sexo: femenino o masculino: dicotómica
- h) Adecuación a la edad gestacional:
  - Adecuado: z score del peso al nacer mayor a -1.29 (10mo percentil)
  - Pequeño: z score del peso al nacer menor o igual a -1.29 (10mo percentil)
  - Grande: z score del peso al nacer mayor a 1.29 (90 percentil)
- i) Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU): crecimiento del feto por debajo del percentil 10 para la edad gestacional
- j) Uso de corticoides prenatales: si es que se utilizó y si completó el tratamiento. Variables dicotómicas
- k) Controles prenatales: si es que los tuvo. Dicotómica

- l) Tipo de parto: vaginal, cesárea. Dicotómica
- m) Preeclampsia: Dicotómica
- n) Apgar: a los cinco minutos
- o) Intubación al nacer: dicotómica
- p) Uso de surfactante: dicotómica
- q) Enterocolitis necrotizante: criterio modificado de Bell IIa o mayor: dicotómica
- r) Displasia broncopulmonar: dicotómica. Requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional postmenstrual.
- s) Ductus arterioso persistente: ductus hemodinámicamente significativo que requirió tratamiento: dicotómica
- t) Hemorragia intracraneal: dicotómica. Diagnosticada por ecografía y clasificada según criterio Papile.
- u) Sepsis temprana: hemocultivo positivo antes de las 72 horas de vida: dicotómica
- v) Ventilación mecánica: si recibió o no: dicotómica

Para cada paciente, se compararon los valores de crecimiento con los valores esperados basados en nuestros datos de crecimiento intrauterino y la edad postmenstrual, el día correspondiente a las 36 semanas de edad gestacional. El peso y el perímetro cefálico son los parámetros elegidos para la evaluación del crecimiento. Se incluye información sobre la demografía materna y neonatal, así como comorbilidades seleccionadas.

#### **IV.6 Técnicas y procedimientos**

Fuente de datos: La red neonatal NEOCOSUR cuenta con una base de datos donde se registran en forma estructurada los datos perinatales, características de salud, complicaciones y tratamientos más significativos de prematuros con un peso menor o igual a 1500g. No se utilizaron datos de identificación en este estudio por lo que los pacientes se mantendrán en el anonimato.

Recolección de datos: La fuente para la recolección de todos los datos fue la base de la Red Colaborativa NEOCOSUR que recoge información instantánea, por medio de una ficha electrónica, de las 27 unidades de cuidado intensivo neonatal que la conforman. La información pasa a la sede central, el Hospital de la Universidad Católica de Chile. El uso de esta base de datos requiere autorización del Comité Científico de la organización que fue otorgado para el presente estudio. El control de calidad de los datos que compila la Red NEOCOSUR está a cargo de un comité integrado por un médico neonatólogo, una enfermera y dos estadísticos quienes verifican periódicamente la consistencia y representatividad de los mismos en los registros electrónicos que cada centro ingresa. Las definiciones operacionales de cada variable fueron establecidas en base a los estándares internacionales y consenso entre los centros que conforman la red.

#### **IV. 7 Aspectos Éticos**

La base de datos recibida de NEOCOSUR mantiene en el anonimato la



identificación de los pacientes. La información recopilada corresponde a datos de procedimientos no invasivos e inocuos (determinación de peso y talla) o registros médicos durante su hospitalización.

El problema en investigación, como ya se ha mencionado, tiene importancia clínica y social pues pretende estudiar un problema crítico, con la intención de identificar y mejorar las condiciones que pueden ser modificables, las cuales conllevarían a mejoras en la atención del grupo de pacientes a los que incluye. No significa ningún tipo de riesgo ni efecto adverso para los participantes al ser un estudio observacional, ya que no se realizará ningún tipo de intervención directa sobre ellos. Más aún, el estudio no requiere datos de identificación por lo que no es necesario el consentimiento informado para la utilización de dicha información. Para mantener el anonimato en este estudio se eliminaron los campos de identificación de pacientes y a cada unidad de neonatología se le asignó un número aleatorio. Asimismo, al ser una investigación particular, sin relación con productos específicos ni compañías farmacéuticas asociadas, no representa ningún conflicto de intereses.

#### **IV.8 Plan de análisis**

Todos los análisis se realizaron usando el paquete estadístico STATA v16 para Windows (StataCorp, College Station, TX, US).

Descripción de la población de estudio: Se realizó la descripción de la población de estudio usando medias y desviación estándar (DE) para variables

numéricas, y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Además, se compararon las características de la población usando la prueba Chi cuadrado para variables categóricas, y la prueba t de Student para variables numéricas.

Cambio en el Z-score del peso y estimación de la incidencia de Restricción de Crecimiento Extrauterino: Se determinaron las medias y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) del Z-score de peso y PC al nacimiento y a las 36 semanas de edad gestacional, en forma global (incidencia acumulada) y por cada semana de edad gestacional (densidad de incidencia). De la misma forma, se estimó la proporción de prematuros que perdieron el equivalente a más de 2DE del Z-score del peso y PC, entre el nacimiento y las 36 semanas de edad gestacional.

Se utilizó el concepto de densidad de incidencia donde se verifica el desarrollo del evento de interés (pérdida de más de 2 DE del Z-score del peso y perímetro cefálico) desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad gestacional. De esta forma, el tiempo de seguimiento fue medido en semanas desde el nacimiento. Se estimó el tiempo en riesgo de desarrollar retardo de crecimiento posterior al nacimiento, y se calculó la incidencia total de dicho evento junto a los IC 95%. El mismo procedimiento se utilizó para cada uno de los potenciales factores asociados de restricción de crecimiento.

Para cada recién nacido, el peso y PC al nacer y a las 36 semanas de edad corregida se convirtió en una puntuación z de acuerdo con las tablas de referencia específicas según género. Las curvas de Fenton se utilizaron como curvas de referencia. Las medias y la desviación estándar se tabularon para permitir el cálculo de la puntuación z, donde z se calcula según: (peso/PC observado –

peso/PC esperado) /DE. Los cambios en la puntuación z se calculan restando la puntuación z al nacer de la que se calculará.

Factores asociados a desarrollo de restricción de crecimiento extrauterino: Para evaluar si alguna de las características de la población de estudio se encontraba asociada al desarrollo de retardo de crecimiento, se construyeron modelos de Poisson multinivel, tanto bivariados como multivariados, usando la siguiente fórmula:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Var} + \varepsilon$$

Donde Y es la variable dicotómica que implica el desarrollo o no de restricción de crecimiento (0 = no, 1 = sí);  $\beta_0$  es el intercepto, es decir, la incidencia promedio de restricción de crecimiento en un prematuro sin ningún factor de riesgo;  $\beta_1$  es el coeficiente que implica si la variable “Var” es un factor de riesgo o protector para desarrollar retardo de crecimiento; y  $\varepsilon$  es el error. Adicionalmente, el tiempo se incluyó dentro de la parte fija del modelo, pero su coeficiente fue restringido a uno (i.e. usado como logaritmo natural del tiempo transcurrido, es decir el número de semanas transcurridas entre el nacimiento y el desarrollo del evento o censura) para reflejar la cantidad de exposición en el que el evento fue observado para cada sujeto de estudio.

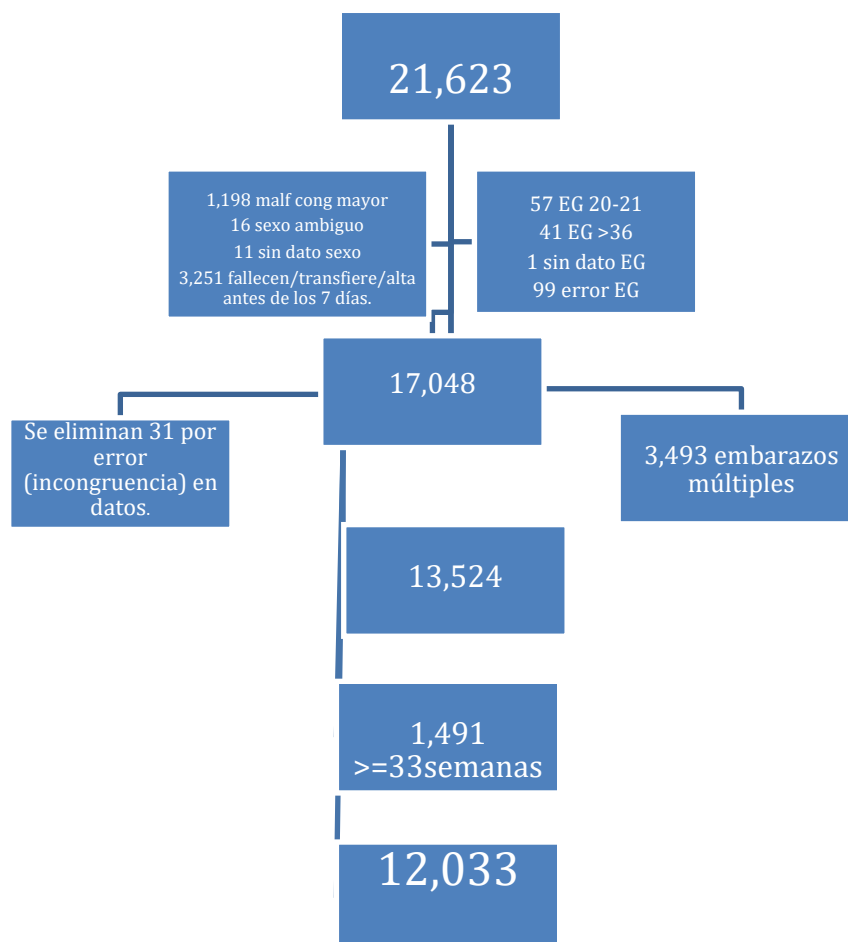
Todos los análisis se realizaron tomando en cuenta dos niveles jerárquicos, los cuales fueron incluidos en los modelos como interceptos aleatorios: el primer intercepto fue el centro de salud donde se reclutarán los participantes (hospital,

clínica u otro), mientras que el segundo intercepto fue el identificador del participante. En forma similar, todos los modelos fueron creados bajo los supuestos de máxima verosimilitud, una matriz de covarianza no estructurada y errores estándar robustos para corregir cualquier mala especificación de dicha matriz de covarianza.

Para detectar los factores asociados con el desarrollo de restricción de crecimiento, todas las variables evaluadas en forma bivariada fueron introducidas en el modelo multivariable, usando la misma estructura y especificaciones arriba descritas.

## V. RESULTADOS

La base de datos NEOCOSUR registró un total de 21,623 prematuros desde el 2002 hasta el 2016. Luego de eliminar los registros de prematuros con malformaciones congénitas mayores (1,198), fallecidos o transferidos antes de los 7 días de nacido (3,251), embarazos múltiples (3,493), nacidos con 33 o más semanas de edad gestacional (1,491) y otros (256), un total de 12,033 prematuros fueron incluidos en el análisis, tal como se muestra en la siguiente figura:



Durante el seguimiento, un total de 4,087 (33.9%) niños no tuvieron información sobre el peso a las 36 semanas de edad gestacional: 1,460 porque fallecieron y 2,627 por no tener la medida en el momento apropiado. Así, 7,946 recién nacidos fueron finalmente incluidos en el análisis debido a que tenían los datos de interés, 4,035 (50.8%) fueron varones, una edad gestacional promedio al nacimiento de 28.9 (DE: 2.2) semanas y 78% fueron adecuados para la edad gestacional. El peso promedio al nacimiento fue de 1,098 gr (DE 247.9) y el perímetro cefálico promedio de 26.2 cm (DE 2.15). No hubieron diferencias significativas (diferencia mayor a 10% en frecuencia) en las variables estudiadas, entre pacientes excluidos e incluidos. Los pacientes fueron registrados en centros de Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay, siendo Argentina y Chile los países con más registros de pacientes, con un total de 6,459 (81.3%).

Para el propósito de este estudio se consideraron tres períodos de tiempo iguales (quinquenios): 2002-2006 (n = 1.816), 2007-2011 (n = 2.626) y 2012-2016 (n = 3.264). Las complicaciones perinatales más frecuentes fueron la necesidad de ventilación mecánica y uso de surfactante en el 66% y 60%, respectivamente. Le sigue la presencia de ductus arterioso con 44%, siendo también frecuentes los casos de displasia broncopulmonar y hemorragia intracraneal en un 30% de los pacientes, aproximadamente. Las características de la población de estudio se detallan en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Características de la población de estudio según inclusión en el análisis

(N = 7,946)

<b>Característica</b>	<b>N=7,946</b>
	<b>n (%)</b>
<b>País de procedencia</b>	
Argentina	2,931 (36.9%)
Brasil	221 (2.8%)
Chile	3,528 (44.4%)
Paraguay	312 (3.9%)
Perú	444 (5.6%)
Uruguay	510 (6.4%)
<b>Año de estudio</b>	
2002 – 2006	1,816 (23.6%)
2007 – 2011	2,626 (34.1%)
2012 – 2016	3,264 (42.3%)
<b>Sex del niño</b>	
Mujer	3,911 (49.2%)
Varón	4,035 (50.8%)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	
De 22 a 26 semanas	1,261 (15.9%)
De 27 a 29 semanas	3,195 (40.2%)
De 30 a 32 semanas	3,490 (43.9%)

<b>Clasificación de Fenton</b>	
AEG	6,173 (77.7%)
PEG	1,603 (20.2%)
GEG	170 (2.1%)
<b>Peso al nacimiento (gr.)</b>	
Media (DE)	1,098.7 (247.9)
<b>Z-score del peso</b>	
Media (DE)	-0.56 (0.84)
<b>Perímetro cefálico (cm)</b>	
Media (DE)	26.2 (2.15)
<b>Z-score del perímetro cefálico</b>	
Media (DE)	-0.35 (1.15)
<b>Cuidado prenatal</b>	
No	833 (10.5%)
Si	7,110 (89.5%)
<b>Hipertensión materna</b>	
No	5,061 (63.8%)
Si	2,873 (36.2%)
<b>Retardo de crecimiento intrauterino</b>	
No	5,671 (71.6%)
Si	2,251 (28.4%)
<b>Uso de corticoides prenatales</b>	
No	1,283 (16.4%)



Si, pero incompleto	4,953 (63.2%)
Si, completo	1,602 (20.4%)
<b>Tipo de parto</b>	
Eutócico	2,107 (26.6%)
Cesárea	5,826 (73.4%)
<b>RCP (masaje y adrenalina)</b>	
No	7,5747 (95.1%)
Si	388 (4.9%)
<b>Uso de surfactante</b>	
No	3,081 (40.0%)
Si	4,615 (60.0%)
<b>VM convencional</b>	
No	2,703 (34.0%)
Si	5,242 (66.0%)
<b>Presencia de ductus</b>	
No	4,470 (56.4%)
Si	3,461 (43.6%)
<b>Displasia broncopulmonar</b>	
No	5,054 (69.3%)
Si	2,241 (30.7%)
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	
No	7,075 (89.1%)
Si	868 (10.9%)

<b>Hemorragia intracraneal</b>	
No	5,674 (71.5%)
Si	2,257 (28.5%)
<b>Ruptura alveolar</b>	
No	7,400 (96.1%)
Si	302 (3.9%)
<b>Sepsis temprana</b>	
No	7,707 (97.1%)
Si	231 (2.9%)
AE: Adecuado para la edad gestacional; PEG: Pequeño para la edad gestacional; GEG: Grande para la edad gestacional; RCP: Resucitación cardiopulmonar; VM: ventilación mecánica	

Entre los 7,946 recién nacidos evaluados, los puntajes z según peso disminuyeron de  $-0.56$  (IC  $-0.57$ ;  $-0.54$ ) al nacer a  $-2.01$  (IC  $-2.03$ ;  $-1.99$ ) a las 36 semanas de edad gestacional corregida. Los valores promedio de z score al nacimiento y a la semana 36, así como la diferencia del z score entre el nacimiento y la semana 36, por edad gestacional, se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2:** Cambio de z-score según peso entre el nacimiento y las 36 semanas de edad gestacional

	Z-score de peso (al nacimiento)	Z-score de peso (a las 36 semanas)	Delta Z-score peso (36 sem – Nacimiento)
<b>Cambio total</b>			
Media (IC 95%)	-0.56 (-0.57; -0.54)	-2.01 (-2.03; -1.99)	-1.45 (-1.47; -1.43)
<b>Cambio por edad gestacional</b>			
23 semanas	0.94 (0.60; 1.28)	-1.95 (-2.40; -1.51)	-2.89 (-3.33; -2.46)
24 semanas	0.38 (0.26; 0.51)	-2.25 (-2.41; -2.09)	-2.63 (-2.79; -2.47)
25 semanas	0.08 (-0.01; 0.16)	-1.96 (-2.07; -1.85)	-2.03 (-2.13; -1.94)
26 semanas	-0.05 (-0.12; 0.01)	-1.91 (-1.99; -1.82)	-1.85 (-1.93; -1.78)
27 semanas	-0.14 (-0.19; -0.08)	-1.86 (-1.93; -1.79)	-1.72 (-1.78; -1.66)
28 semanas	-0.29 (-0.34; -0.25)	-1.80 (-1.86; -1.74)	-1.51 (-1.55; -1.46)
29 semanas	-0.43 (-0.47; -0.39)	-1.78 (-1.84; -1.72)	-1.35 (-1.40; -1.31)
30 semanas	-0.72 (-0.76; -0.69)	-2.01 (-2.06; -1.96)	-1.29 (-1.33; -1.25)
31 semanas	-0.99 (-1.03; -0.97)	-2.10 (-2.15; -2.05)	-1.10 (-1.14; -1.06)
32 semanas	-1.41 (-1.43; -1.38)	-2.51 (-2.55; -2.46)	-1.10 (-1.13; -1.06)

**Proporción de pacientes con restricción de crecimiento extrauterino según peso usando datos a 7 días, 28 días y 36 semanas de edad gestacional corregida**

Durante el seguimiento, un total de 1% (IC 95%: 0.8% - 1.2%) de prematuros fueron catalogados como restricción de crecimiento extrauterino a los 7 días después del nacimiento. Estos estimados fueron 5.6% (IC 95%: 5.2% - 6.1%) y 23.5% (IC 95%: 22.6% - 24.4%) para los 28 días después del nacimiento y a las 36 semanas de edad gestacional, respectivamente.

En la Tabla 3 se muestran las proporciones de pacientes con restricción de crecimiento extrauterino según peso en los diferentes quinquenios evaluados, donde se evidencia una disminución en estas proporciones con el transcurrir de los quinquenios evaluados, tanto a los 7 y 28 días, como a las 36 semanas de edad gestacional. Así, los lactantes nacidos entre 2002-2006 tenían una tasa de RCEU del 26,2% a las 36 semanas de EG, mientras que en 2012-2016 esta tasa había disminuido a 21,6%.

**Tabla 3:** Proporción de pacientes con restricción de crecimiento extrauterino según peso a través de los quinquenios analizados

	RCEU % (IC 95%)		
	2002-2006	2007-2011	2012-2016
<b>A los 7 días de seguimiento</b>			
Si	1.3% (0.9% - 1.8%)	1.0% (0.6% - 1.3%)	0.8% (0.6% - 1.1%)
<b>A los 28 días de seguimiento</b>			

Si	6.9% (6.0% - 7.9%)	5.8% (5.0% - 6.6%)	4.3% (3.7% - 5.0%)
<b>A las 36 semanas de EG</b>			
Si	26.2% (24.3%-28.3%)	23.3% (21.7%-24.9%)	21.6% (20.2%-23.0%)

Los pacientes con RCEU (diferencia de puntuación  $z > -2$  entre nacimiento y semana 36 de edad gestacional) según peso tuvieron significativamente un mayor descenso en el z score según perímetro cefálico (-1.86) comparado con aquellos pacientes que no presentaron RCEU según peso (-0.46) ( $p < 0.001$ ).

#### **Incidencia de restricción de crecimiento extrauterino según peso**

La media de seguimiento de los 7,946 recién nacidos, fue de 7.1 (DE: 2.2) semanas, y un total de 56,477 prematuros-semana de información. De estos, un total de 1,827 (23%) desarrollaron restricción de crecimiento extrauterino a la semana 36 de edad gestacional, lo que equivale a una incidencia de 3.2 (IC 95%: 3.1 – 3.4) por cada 100 prematuros-semana de seguimiento. La incidencia de restricción de crecimiento de acuerdo con las características de la población de estudio se muestra en la Tabla 4. Podemos destacar que el país con mayor y menor incidencia fueron Brasil 10.1 (IC 8.6-12.0) y Chile 2.0 (IC 1.9-2.2), respectivamente. La incidencia disminuyó de 3.6 (IC 3.3-3.9) entre 2002–2006 a 3.2 (IC 2.9-3.4) entre 2007–2011 a 3.0 (IC 2.8-3.2) entre 2012–2016. Tasas de incidencias más altas se presentaron a menor edad gestacional, al igual que ante la presencia de neonatos con ausencia de atención prenatal y comorbilidades neonatales importantes que incluyen conducto arterioso persistente, enterocolitis

necrotizante, sepsis de inicio temprano, hemorragia intracraneal, necesidad de surfactante, ruptura alveolar, uso de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar. En el otro sentido, se presentaron incidencias más bajas en aquellos neonatos con antecedentes de hipertensión materna, con restricción de crecimiento intrauterino, pequeños para la edad gestacional vs adecuados para la edad gestacional, uso de corticoides y parto tipo cesárea vs vaginal.

**Tabla 4:** Incidencia de restricción de crecimiento según peso (por cada 100 prematuros-semana de seguimiento) de acuerdo a las características de la población de estudio

<b>Característica</b>	<b>Incidencia (IC 95%)</b>
<b>Toda la población</b>	
Incidencia total	3.2 (3.1 – 3.4)
<b>País de procedencia</b>	
Argentina	3.5 (3.3 – 3.9)
Brasil	10.1 (8.6 – 12.0)
Chile	2.0 (1.9 – 2.2)
Paraguay	5.5 (4.6 – 6.7)
Perú	4.7 (4.0 – 5.5)
Uruguay	5.2 (4.5 – 6.0)
<b>Año de estudio</b>	
2002 – 2006	3.6 (3.3 – 3.9)
2007 – 2011	3.2 (2.9 – 3.4)

2012 – 2016	3.0 (2.8 – 3.2)
<b>Sex del niño</b>	
Mujer	3.7 (3.5 – 3.9)
Varón	2.8 (2.6 – 3.0)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	
De 22 a 26 semanas	4.5 (4.1 – 4.8)
De 27 a 29 semanas	3.3 (3.1 – 3.5)
De 30 a 32 semanas	2.2 (2.0 – 2.4)
<b>Clasificación de Fenton</b>	
AEG	3.2 (3.0 – 3.4)
PEG	2.7 (2.4 – 3.1)
GEG	6.8 (5.6 – 8.1)
<b>Cuidado prenatal</b>	
No	4.6 (4.0 – 5.1)
Si	3.1 (2.9 – 3.2)
<b>Hipertensión materna</b>	
No	3.8 (3.6 – 4.0)
Si	2.0 (1.9 – 2.3)
<b>Retardo de crecimiento intrauterino</b>	
No	3.5 (3.4 – 3.7)
Si	2.3 (2.1 – 2.6)
<b>Uso de corticoides</b>	
No	4.4 (4.0 – 4.9)

Si, pero incompleto	2.8 (2.6 – 3.0)
Si, completo	3.6 (3.3 – 4.0)
<b>Tipo de parto</b>	
Normal	4.6 (4.3 – 4.9)
Cesárea	2.7 (2.5 – 2.9)
<b>RCP (masaje y adrenalina)</b>	
No	3.2 (3.1 – 3.4)
Si	3.7 (3.1 – 4.5)
<b>Uso de surfactante</b>	
No	2.3 (2.1 – 2.5)
Si	3.8 (3.6 – 4.0)
<b>VM convencional</b>	
No	1.6 (1.4 – 1.8)
Si	3.8 (3.7 – 4.0)
<b>Presencia de ductus</b>	
No	2.5 (2.3 – 2.7)
Si	4.0 (3.7 – 4.2)
<b>Displasia broncopulmonar</b>	
No	3.2 (3.0 – 3.4)
Si	3.9 (3.6 – 4.2)
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	
No	2.9 (2.8 – 3.1)
Si	5.5 (4.9 – 6.1)



<b>Hemorragia intracraneal</b>	
No	2.7 (2.6 – 2.9)
Si	4.3 (4.0 – 4.6)
<b>Ruptura alveolar</b>	
No	3.2 (3.0 – 3.3)
Si	4.6 (3.8 – 5.5)
<b>Sepsis temprana</b>	
No	3.2 (3.0 – 3.3)
Si	4.9 (4.0 – 6.1)
AE: Adecuado para la edad gestacional; PEG: Pequeño para la edad gestacional; GEG: Grande para la edad gestacional; RCP: Resucitación cardiopulmonar; VM: ventilación mecánica	

**Factores asociados a restricción de crecimiento extrauterino según peso: modelos bivariados y multivariable usando Poisson multinivel**

Los modelos ajustados detallando los factores independientes asociados al incremento de riesgo para restricción de crecimiento extrauterino, se muestran en la Tabla 5. En el modelo multivariado, los factores independientemente asociados a retardo de crecimiento fueron los siguientes: el país de procedencia, el sexo femenino, quinquenios iniciales, la menor edad gestacional al nacimiento, la población de GEG vs AEG, la presencia de hipertensión materna, el uso de surfactante, el uso de ventilación mecánica convencional, la presencia de ductus, la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante y la sepsis temprana.

Los esteroides prenatales tuvieron un discreto efecto protector significativo en el modelo bivariado pero no en el multivariado.

**Tabla 5: Factores asociados a retardo de crecimiento extrauterino según peso**

<b>Característica</b>	<b>Modelo bivariado</b>	<b>Modelo multivariable</b>
	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>País de procedencia</b>		
Argentina	1.58 (1.10 – 2.25)	1.73 (1.19 – 2.54)
Brasil	5.37 (4.59 – 6.29)	6.53 (5.28 – 8.08)
Chile	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Paraguay	2.97 (2.50 – 3.54)	4.03 (2.95 – 5.50)
Perú	2.06 (1.09 – 3.91)	2.16 (1.09 – 4.27)
Uruguay	2.75 (2.35 – 3.22)	2.84 (2.41 – 3.34)
<b>Año de nacimiento</b>		
2002 – 2006	1 (Referencia)	1 (Referencia)
2007 – 2011	0.83 (0.73 – 0.95)	0.77 (0.67 – 0.89)
2012 – 2016	0.71 (0.53 – 0.94)	0.71 (0.54 – 0.94)
<b>Sexo del niño</b>		
Varón (vs. mujer)	0.80 (0.72 – 0.89)	0.77 (0.70 – 0.84)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>		
De 22 a 26 semanas	1 (Referencia)	1 (Referencia)
De 27 a 29 semanas	0.64 (0.53 – 0.78)	0.89 (0.79 – 0.99)
De 30 a 32 semanas	0.37 (0.24 – 0.56)	0.71 (0.56 – 0.90)

<b>Clasificación de Fenton</b>		
AEG	1 (Referencia)	1 (Referencia)
PEG	0.79 (0.66 – 0.93)	1.04 (0.92 – 1.17)
GEG	2.20 (1.69 – 2.88)	1.67 (1.27 – 2.21)
<b>Cuidado prenatal</b>		
Si (vs. no)	0.87 (0.81 – 0.92)	1.04 (0.93 – 1.16)
<b>Hipertensión materna</b>		
Si (vs. no)	0.58 (0.49 – 0.68)	0.68 (0.59 – 0.78)
<b>Retardo de crecimiento intrauterino</b>		
Si (vs. no)	0.68 (0.57 – 0.82)	0.93 (0.84 – 1.04)
<b>Uso de corticoides</b>		
No	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si, pero incompleto	0.76 (0.68 – 0.86)	0.95 (0.86 – 1.05)
Si, completo	0.98 (0.88 – 1.08)	1.06 (0.97 – 1.16)
<b>Tipo de parto</b>		
Cesárea (vs. normal)	0.72 (0.63 – 0.81)	0.93 (0.85 – 1.02)
<b>RCP (masaje y adrenalina)</b>		
Si (vs. no)	1.18 (1.04 – 1.35)	0.89 (0.75 – 1.07)
<b>Uso de surfactante</b>		
Si (vs. no)	1.89 (1.42 – 2.52)	1.18 (1.05 – 1.33)
<b>VM convencional</b>		
Si (vs. no)	2.46 (1.72 – 3.51)	1.38 (1.21 – 1.58)
<b>Presencia de ductus</b>		

Si (vs. no)	1.81 (1.59 – 2.06)	1.32 (1.21 – 1.45)
<b>Displasia broncopulmonar</b>		
Si (vs. no)	1.60 (1.39 – 1.84)	1.12 (1.03 – 1.21)
<b>Enterocolitis necrotizante</b>		
Si (vs. no)	1.65 (1.37 – 1.99)	1.42 (1.21 – 1.66)
<b>Hemorragia intracraneal</b>		
Si (vs. no)	1.52 (1.33 – 1.75)	1.04 (0.95 – 1.14)
<b>Ruptura alveolar</b>		
Si (vs. no)	1.59 (1.37 – 1.84)	1.05 (0.92 – 1.21)
<b>Sepsis temprana</b>		
Si (vs. no)	1.36 (1.07 – 1.74)	1.23 (1.02 – 1.49)
AE: Adecuado para la edad gestacional; PEG: Pequeño para la edad gestacional; GEG: Grande para la edad gestacional; RCP: Resucitación cardiopulmonar; VM: ventilación mecánica		

En el modelo de regresión logística multinomial, los recién nacidos en Brasil tenían un riesgo seis veces mayor (RR 6,53 [IC 95% 5,28-8,08]) y en Perú tenían un riesgo dos veces mayor (RR 2,16 [IC 95% 1,09-4,27]) para RCEU que los nacidos en Chile. Sin embargo, hay que resaltar que el tamaño muestral de Brasil y Perú fueron de las más bajas. La RCEU se asoció de forma independiente con las principales comorbilidades neonatales, como la ventilación mecánica (RR 1,38 [IC95% 1,21 - 1,58]), conducto arterioso persistente (RR 1,32 [IC95% 1,21 - 1,45]), sepsis de inicio temprano (RR 1,23 [IC95% 1,02 - 1,49]), displasia broncopulmonar (RR 1,12 [IC95% 1,03 - 1,21]) y enterocolitis necrotizante (RR 1,42 [IC95% 1,21 - 1,66]). Los recién nacidos entre 2012-2016 tenían un riesgo

29% menor (RR 0,71 [IC 95% 0,54-0,94]) y los nacidos entre 2007-2011 tenían un riesgo 23% menor (RR 0,77 [IC 95% 0,67-0,89]) de RCEU que los nacidos entre 2002-2006. Los recién nacidos entre las 30-32 semanas de edad gestacional tuvieron 30% menor riesgo de presentar RCEU que aquellos nacidos entre las 22 y 26 semanas de edad gestacional (RR 0.71 [IC 95% 0.56-0.90]). Los neonatos con antecedente de hipertensión materna tuvieron una disminución del riesgo del 32% en comparación con aquellos sin este antecedente (RR 0,68 [IC 95% 0,59-0,78]). La Tabla 6 muestra los factores asociados a RCEU según peso en los diferentes períodos (quinquenios) de tiempo analizados. El análisis de modelos multivariable y multinivel, muestra que la mayoría de los diferentes factores estudiados, como cuidado prenatal, hipertensión materna, retardo de crecimiento intrauterino, uso de corticoides, tipo de parto, y aquellos factores asociados a morbilidad neonatal, tales como presencia de ductus, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneal, ruptura alveolar y sepsis temprana, mantienen la misma tendencia estadística, ya sea de riesgo o protector para RCEU, entre los diferentes tres quinquenios establecidos.

**Tabla 6:** Factores asociados a restricción de crecimiento extrauterino según peso a través de los quinquenios analizados: modelos multivariable usando Poisson multinivel

<b>Característica</b>	<b>2002 – 2006</b>	<b>2007 – 2011</b>	<b>2011 – 2016</b>
	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>País de procedencia</b>			

Argentina	1.09 (0.73 – 1.62)	1.82 (1.30 – 2.54)	2.17 (1.32 – 3.57)
Brasil	--	6.95 (5.86 – 8.25)	7.37 (5.36 – 10.13)
Chile	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Paraguay	1.47 (1.20 – 1.80)	4.70 (4.01 – 5.50)	4.52 (3.00 – 6.80)
Perú	2.38 (2.02 – 2.80)	3.66 (3.24 – 4.14)	1.75 (0.67 – 4.58)
Uruguay	2.96 (2.49 – 3.53)	3.88 (3.35 – 4.50)	1.80 (1.31 – 2.49)
<b>Sexo del niño</b>			
Varón (vs. mujer)	0.81 (0.66 – 0.99)	0.71 (0.61 – 0.83)	0.78 (0.68 – 0.88)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>			
De 22 a 26 semanas	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
De 27 a 29 semanas	0.86 (0.71 – 1.04)	1.01 (0.86 – 1.19)	0.85 (0.69 – 1.03)
De 30 a 32 semanas	0.77 (0.52 – 1.14)	0.81 (0.59 – 1.10)	0.67 (0.49 – 0.90)
<b>Clasificación de Fenton</b>			
AEG	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
PEG	1.03 (0.78 – 1.38)	1.00 (0.79 – 1.27)	0.98 (0.88 – 1.10)
GEG	1.50 (1.11 – 2.01)	1.83 (1.17 – 2.84)	1.73 (1.25 – 2.38)
<b>Cuidado prenatal</b>			
Si (vs. no)	1.01 (0.83 – 1.24)	0.99 (0.85 – 1.15)	1.05 (0.91 – 1.21)
<b>Hipertensión materna</b>			
Si (vs. no)	0.74 (0.59 – 0.93)	0.57 (0.43 – 0.76)	0.75 (0.63 – 0.89)
<b>Retardo de crecimiento intrauterino</b>			
Si (vs. no)	1.00 (0.83 – 1.19)	1.04 (0.92 – 1.18)	0.84 (0.72 – 0.97)

<b>Uso de corticoides</b>			
No	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Si, pero incompleto	0.94 (0.82 – 1.09)	0.91 (0.80 – 1.04)	0.97 (0.80 – 1.17)
Si, completo	1.06 (0.91 – 1.23)	1.03 (0.83 – 1.28)	1.06 (0.87 – 1.28)
<b>Tipo de parto</b>			
Cesárea (vs. normal)	0.79 (0.69 – 0.90)	1.06 (0.91 – 1.23)	0.88 (0.76 – 1.01)
<b>RCP (masaje y adrenalina)</b>			
Si (vs. no)	0.75 (0.50 – 1.12)	1.06 (0.83 – 1.37)	0.86 (0.67 – 1.11)
<b>Uso de surfactante</b>			
Si (vs. no)	1.06 (0.91 – 1.23)	1.21 (1.02 – 1.44)	1.17 (0.99 – 1.39)
<b>VM convencional</b>			
Si (vs. no)	1.67 (1.11 – 2.51)	1.09 (0.86 – 1.38)	1.52 (1.24 – 1.88)
<b>Presencia de ductus</b>			
Si (vs. no)	1.21 (1.01 – 1.45)	1.39 (1.25 – 1.54)	1.29 (1.13 – 1.47)
<b>Displasia broncopulmonar</b>			
Si (vs. no)	1.11 (0.91 – 1.45)	1.27 (1.13 – 1.42)	1.11 (0.99 – 1.25)
<b>Enterocolitis necrotizante</b>			
Si (vs. no)	1.68 (1.39 – 2.02)	1.48 (1.16 – 1.88)	1.38 (1.18 – 1.62)
<b>Hemorragia intracraneal</b>			
Si (vs. no)	1.15 (1.00 – 1.32)	1.07 (0.90 – 1.28)	0.99 (0.86 – 1.16)
<b>Ruptura alveolar</b>			
Si (vs. no)	1.24 (0.88 – 1.75)	0.94 (0.63 – 1.39)	1.04 (0.83 – 1.31)

<b>Sepsis temprana</b>			
Si (vs. no)	1.09 (0.81 – 1.45)	1.13 (0.85 – 1.51)	1.25 (0.97 – 1.62)
AE: Adecuado para la edad gestacional; PEG: Pequeño para la edad gestacional; GEG: Grande para la edad gestacional; RCP: Resucitación cardiopulmonar; VM: ventilación mecánica			

### **Restricción de Crecimiento Extrauterino según Perímetro Cefálico**

De los 12, 033 neonatos incluidos en la base NEOCOSUR, durante el seguimiento, un total de 6,204 (51.6%) niños no tuvieron información sobre el perímetro cefálico a las 36 semanas de edad gestacional. Así, 5,829 recién nacidos fueron incluidos en el análisis debido a que tenían los datos de interés, 2,961 (50.8%) fueron varones, un peso promedio al nacimiento de 1,105.0 (DE: 244.5) gramos y 79.2% fueron AEG. Los pacientes fueron registrados en centros de Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay, siendo Argentina y Chile los países con más registros de pacientes, con un total de 4,769 (81.8%) pacientes. Para el propósito de este estudio, se consideraron tres períodos de tiempo (quinquenios) iguales: 2002-2006 (n = 1,168), 2007-2011 (n = 2,004) y 2012-2016 (n = 2,537). Las características de la población de estudio se detallan en la Tabla 7.



**Tabla 7:** Características de la población de estudio según inclusión en el análisis

(N = 5,829)

<b>Característica</b>	<b>N=5,829</b>
	<b>n (%)</b>
<b>País de procedencia</b>	
Argentina	1,789 (30.7%)
Brasil	194 (3.3%)
Chile	2,980 (51.1%)
Paraguay	273 (4.7%)
Perú	287 (4.9%)
Uruguay	306 (5.3%)
<b>Año de estudio</b>	
2002 – 2006	1,168 (20.5%)
2007 – 2011	2,004 (35.1%)
2012 – 2016	2,537 (44.4%)
<b>Sexo del niño</b>	
Mujer	2,868 (49.2%)
Varón	2,961 (50.8%)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	
De 22 a 26 semanas	874 (15.0%)
De 27 a 29 semanas	2,425 (41.6%)
De 30 a 32 semanas	2,530 (43.4%)
<b>Clasificación de Fenton</b>	

AEG	4,616 (79.2%)
PEG	1,088 (18.7%)
GEG	125 (2.1%)
<b>Peso al nacimiento (gr.)</b>	
Media (DE)	1,105.0 (244.5)
<b>Z-score del peso</b>	
Media (DE)	-0.54 (0.82)
<b>Cuidado prenatal</b>	
No	527 (9.1%)
Si	5,299 (90.9%)
<b>Hipertensión materna</b>	
No	3,677 (63.2%)
Si	2,146 (36.8%)
<b>Retardo de crecimiento intrauterino</b>	
No	4,170 (71.7%)
Si	1,643 (28.3%)
<b>Uso de corticoides prenatales</b>	
No	914 (15.8%)
Si, pero incompleto	3,648 (63.2%)
Si, completo	1,206 (20.9%)
<b>Tipo de parto</b>	
Eutócico	1,532 (26.3%)
Cesárea	4,289 (73.7%)

<b>RCP (masaje y adrenalina)</b>	
No	5,533 (95.0%)
Si	289 (4.9%)
<b>Uso de surfactante</b>	
No	2,367 (41.3%)
Si	3,359 (58.7%)
<b>VM convencional</b>	
No	2,068 (35.5%)
Si	3,761 (64.5%)
<b>Presencia de ductus</b>	
No	3,340 (57.4%)
Si	2,479 (42.6%)
<b>Displasia broncopulmonar</b>	
No	3,765 (70.8%)
Si	1,555 (29.2%)
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	
No	5,284 (90.7%)
Si	543 (9.3%)
<b>Hemorragia intracraneal</b>	
No	4,224 (72.6%)
Si	1,596 (27.4%)
<b>Ruptura alveolar</b>	
No	5,473 (96.7%)

Si	185 (3.3%)
<b>Sepsis temprana</b>	
No	5,670 (97.3%)
Si	159 (2.7%)
AE: Adecuado para la edad gestacional; PEG: Pequeño para la edad gestacional; GEG: Grande para la edad gestacional; RCP: Resucitación cardiopulmonar; VM: ventilación mecánica	

Entre los 5,829 recién nacidos evaluados, los puntajes z score según PC cayeron de  $-0.32$  (IC  $-0.34$ ;  $-0.29$ ) al nacer a  $-1.08$  (IC  $-1.1$ ;  $-1.04$ ) a las 36 semanas de edad gestacional corregida. Los cambios promedio en el z score por edad gestacional se muestran en la tabla 8

**Tabla 8:** Cambio de Z-score de perímetro cefálico entre el nacimiento y las 36 semanas de edad gestacional

	<b>Z-score de perímetro cefálico</b>	<b>Z-score de perímetro cefálico</b>
	<b>(al nacimiento)</b>	<b>(a las 36 semanas)</b>
<b>Cambio total</b>		
Media (IC 95%)	$-0.32$ ( $-0.34$ ; $-0.29$ )	$-1.08$ ( $-1.1$ ; $-1.04$ )
<b>Cambio por edad gestacional</b>		
23 semanas	$0.48$ ( $0.14$ ; $0.8$ )	$-1.48$ ( $-2.15$ ; $-0.81$ )

24 semanas	0.37 (0.21; 0.54)	-1.30 (-1.60; -0.99)
25 semanas	0.16 (0.05; 0.29)	-1.34 (-1.52; -1.17)
26 semanas	0.09 (-0.01; 0.20)	-1.20 (-1.33; -1.07)
27 semanas	0.005 (-0.08; -0.09)	-1.12 (-1.23; -1.01)
28 semanas	-0.08 (-0.15; -0.003)	-1.01 (-1.10; -0.92)
29 semanas	-0.18 (-0.25; -0.11)	-0.84 (-0.92; -0.75)
30 semanas	-0.48 (-0.54; -0.41)	-0.99 (-1.07; -0.92)
31 semanas	-0.61 (-0.68; -0.54)	-0.98 (-1.07; -0.90)
32 semanas	-1.12 (-1.19; -1.05)	-1.39 (-1.48; -1.30)

Durante el seguimiento, un total de 15.3% (IC 95%: 14.4% - 16.2%) de prematuros fueron catalogados como retardo de crecimiento extrauterino a las 36 semanas de edad gestacional.

### **Incidencia de restricción de crecimiento extrauterino según perímetro cefálico**

La media de seguimiento de los 5,829 recién nacidos, fue de 7.1 (DE: 2.1) semanas, y un total de 41,451 prematuros-semana de información. De estos, un total de 890 (15.3%) desarrollaron restricción de crecimiento extrauterino a la semana 36 de edad gestacional, lo que equivale a una incidencia de 2.1 (IC 95%: 2.0 – 2.3) por cada 100 prematuros-semana de seguimiento. Las incidencias de RCEU de acuerdo con las características de la población de estudio

se muestran en la Tabla 9. El país con mayor y menor incidencia fueron Brasil 5.0 (IC 95% 3.9-6.5) y Chile 1.5 (IC 95% 1.4-1.7), respectivamente.

La incidencia aumentó de 1.7 (IC 95% 1.5-2.0) entre 2002–2006 a 2.1 (IC 95% 1.9-2.4) entre 2007–2011 a 2.3 (IC 95% 2.1-2.5) entre 2012–2016. A diferencia de la incidencia según peso, en donde las incidencias disminuyeron a través de los quinquenios estudiados. Las tasas de incidencia más altas de RCEU según el perímetro cefálico, se presentaron a menor edad gestacional, sexo femenino, al igual que entre neonatos con ausencia de atención prenatal y comorbilidades neonatales importantes, incluido el conducto arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, sepsis de inicio temprano, hemorragia intracraneal, necesidad de surfactante, rotura alveolar, ventilación mecánica y displasia broncopulmonar. En sentido contrario, se presentaron incidencias más bajas en aquellos neonatos con antecedentes de hipertensión materna, con retardo de crecimiento intrauterino, pequeño para la edad gestacional, uso de corticoides y parto tipo cesárea vs vaginal.

**Tabla 9:** Incidencia de restricción de crecimiento según PC (por cada 100 prematuros-semana de seguimiento) de acuerdo a las características de la población de estudio

<b>Característica</b>	<b>Incidencia (IC 95%)</b>
<b>Toda la población</b>	

Incidencia total	2.1 (2.0 – 2.3)
<b>País de procedencia</b>	
Argentina	2.3 (2.0 – 2.6)
Brasil	5.0 (3.9 – 6.5)
Chile	1.5 (1.4 – 1.7)
Paraguay	3.3 (2.6 – 4.3)
Perú	3.9 (3.2 – 4.9)
Uruguay	3.8 (3.1 – 4.8)
<b>Año de estudio</b>	
2002 – 2006	1.7 (1.5 – 2.0)
2007 – 2011	2.1 (1.9 – 2.4)
2012 – 2016	2.3 (2.1 – 2.5)
<b>Sexo del niño</b>	
Mujer	2.3 (2.1 – 2.5)
Varón	1.9 (1.8 – 2.2)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	
De 22 a 26 semanas	3.2 (2.9 – 3.6)
De 27 a 29 semanas	2.3 (2.1 – 2.5)
De 30 a 32 semanas	1.1 (0.9 – 1.3)
<b>Clasificación de Fenton</b>	
AEG	2.2 (2.0 – 2.4)
PEG	1.3 (1.1 – 1.7)
GEG	3.9 (2.9 – 5.2)

<b>Cuidado prenatal</b>	
No	2.7 (2.2 – 3.2)
Si	2.1 (1.9 – 2.2)
<b>Hipertensión materna</b>	
No	2.4 (2.2 – 2.6)
Si	1.6 (1.4 – 1.9)
<b>Retardo de crecimiento intrauterino</b>	
No	2.4 (2.2 – 2.5)
Si	1.4 (1.2 – 1.7)
<b>Uso de corticoides</b>	
No	3.1 (2.7 – 3.6)
Si, pero incompleto	1.7 (1.6 – 1.9)
Si, completo	2.6 (2.3 – 2.9)
<b>Tipo de parto</b>	
Normal	2.6 (2.3 – 2.9)
Cesárea	1.9 (1.8 – 2.2)
<b>RCP (masaje y adrenalina)</b>	
No	2.1 (1.9 – 2.2)
Si	3.1 (2.5 – 3.9)
<b>Uso de surfactante</b>	
No	1.3 (1.1 – 1.5)
Si	2.7 (2.5 – 2.9)
<b>VM convencional</b>	



No	0.9 (0.8 – 1.1)
Si	2.6 (2.5 – 2.8)
<b>Presencia de ductus</b>	
No	1.7 (1.5 – 1.8)
Si	2.7 (2.5 – 2.9)
<b>Displasia broncopulmonar</b>	
No	2.1 (1.9 – 2.3)
Si	2.6 (2.4 – 2.9)
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	
No	2.0 (1.9 – 2.2)
Si	3.3 (2.8 – 3.9)
<b>Hemorragia intracraneal</b>	
No	1.8 (1.6 – 1.9)
Si	3.0 (2.7 – 3.3)
<b>Ruptura alveolar</b>	
No	2.1 (2.0 – 2.3)
Si	2.9 (2.2 – 3.9)
<b>Sepsis temprana</b>	
No	2.1 (2.0 – 2.3)
Si	2.3 (1.6 – 3.3)
AE: Adecuado para la edad gestacional; PEG: Pequeño para la edad gestacional; GEG: Grande para la edad gestacional; RCP: Resucitación cardiopulmonar; VM: ventilación mecánica	

**Factores asociados a restricción de crecimiento extrauterino según PC:  
modelos bivariados y multivariable usando Poisson multinivel**

Los modelos ajustados detallando los factores independientes asociados al incremento de riesgo para RCEU, se muestran en la Tabla 10. En el modelo multivariado, los factores independientemente asociados a restricción de crecimiento fueron los siguientes: el país de procedencia, el sexo femenino, la menor edad gestacional al nacimiento, la población de GEG vs AEG, cuidado prenatal, la presencia de hipertensión materna, el uso de ventilación mecánica convencional, la presencia de ductus, la enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneal. El uso de corticoides en esquema incompleto se asoció con RCEU, pero esta asociación desaparece cuando se analizó el uso de corticoides en esquema completo. A diferencia de los factores asociados a RCEU por peso, no se encontró asociación con el año de nacimiento por quinquenios, uso surfactante, displasia broncopulmonar o sepsis temprana.

**Tabla 10:** Factores asociados a restricción de crecimiento extrauterino según PC:  
modelos bivariados y multivariable usando Poisson multinivel

<b>Característica</b>	<b>Modelo multivariable</b>
	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>País de procedencia</b>	
Argentina	1.68 (1.23 – 2.29)
Brasil	4.33 (3.76 – 5.00)
Chile	1 (Referencia)
Paraguay	3.21 (2.80 – 3.69)
Perú	3.02 (2.19 – 4.15)
Uruguay	3.13 (2.78 – 3.52)
<b>Año de nacimiento</b>	
2002 – 2006	1 (Referencia)
2007 – 2011	1.07 (0.88 – 1.30)
2012 – 2016	1.18 (0.93 – 1.49)
<b>Sexo del niño</b>	
Varón (vs. mujer)	0.82 (0.73 – 0.92)
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	
De 22 a 26 semanas	1 (Referencia)
De 27 a 29 semanas	0.86 (0.71 – 1.03)
De 30 a 32 semanas	0.51 (0.31 – 0.84)
<b>Clasificación de Fenton</b>	
AEG	1 (Referencia)

PEG	0.77 (0.65 – 0.93)
GEG	1.37 (1.03 – 1.83)
<b>Cuidado prenatal</b>	
Si (vs. no)	1.23 (1.08 – 1.40)
<b>Hipertensión materna</b>	
Si (vs. no)	0.83 (0.69 – 0.99)
<b>Retardo de crecimiento intrauterino</b>	
Si (vs. no)	0.91 (0.78 – 1.07)
<b>Uso de corticoides</b>	
No	1 (Referencia)
Si, pero incompleto	0.68 (0.56 – 0.83)
Si, completo	0.90 (0.75 – 1.08)
<b>Tipo de parto</b>	
Cesárea (vs. normal)	1.14 (0.97 – 1.34)
<b>RCP (masaje y adrenalina)</b>	
Si (vs. no)	1.11 (0.91 – 1.35)
<b>Uso de surfactante</b>	
Si (vs. no)	1.22 (0.93 – 1.59)
<b>VM convencional</b>	
Si (vs. no)	1.46 (1.09 – 1.95)
<b>Presencia de ductus</b>	
Si (vs. no)	1.18 (1.06 – 1.31)

<b>Displasia broncopulmonar</b>	
Si (vs. no)	1.08 (0.90 – 1.29)
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	
Si (vs. no)	1.38 (1.13 – 1.67)
<b>Hemorragia intracraneal</b>	
Si (vs. no)	1.19 (1.02 – 1.39)
<b>Ruptura alveolar</b>	
Si (vs. no)	1.06 (0.82 – 1.38)
<b>Sepsis temprana</b>	
Si (vs. no)	0.81 (0.56 – 1.16)
AE: Adecuado para la edad gestacional; PEG: Pequeño para la edad gestacional; GEG: Grande para la edad gestacional; RCP: Resucitación cardiopulmonar; VM: ventilación mecánica	

En el modelo de regresión logística multinomial, los recién nacidos en los diferentes períodos de tiempo evaluados por quinquenios tuvieron un riesgo similar de RCEU. Los recién nacidos en Brasil tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de RCEU (RR 4,33 [IC 95% 3,76-5,00]) y un riesgo tres veces mayor en Perú, Paraguay y Uruguay, comparado con los recién nacidos en Chile. Los recién nacidos entre las semanas 30-32 de edad gestacional tuvieron 50% menor riesgo de presentar RCEU que aquellos nacidos entre las 22 y 26 semanas de edad gestacional (RR 0.51 [IC 95% 0.31-0.84]). La RCEU se asoció de forma independiente con las principales comorbilidades neonatales, incluidos los recién

nacidos en ventilación mecánica (RR 1,46 [IC95% 1,09 - 1,95]), conducto arterioso persistente (RR 1,18 [IC95% 1,06 - 1,31]), hemorragia intracraneal (RR 1,19 [IC95% 1,02 - 1,39]) y enterocolitis necrotizante (RR 1,38 [IC95% 1,13 - 1,67]).

## VI. DISCUSION

### **Restricción de Crecimiento Extrauterino según el peso**

Los recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer no aumentan de peso de acuerdo con las expectativas de crecimiento intrauterino y, a menudo, están muy por debajo del crecimiento esperado al momento del alta.<sup>35, 37, 63</sup> El término RCEU se refiere a un crecimiento inferior al esperado según las mediciones del crecimiento intrauterino. Sin consenso entre autores para la definición de RCEU, en el presente trabajo utilizamos la definición que se asocia con la mejor sensibilidad y especificidad para predecir los desenlaces del neurodesarrollo a largo plazo. Esta es la disminución de más de 2 puntos en el z-score de peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad gestacional corregida. Nosotros encontramos una disminución promedio en el z score según peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad gestacional de -1.45, similar al encontrado por Zozaya y col. en una población similar a la nuestra de neonatos de muy bajo peso al nacer (< 1,500 g), menores a 34 semanas de edad gestacional sin malformaciones congénitas mayores incluidos en el Spanish Neonatal Society National Network entre los periodos 2010-2014, donde encontraron una caída en el z score del peso de -1.28 desde el nacimiento a las 36 semanas de EG corregida.<sup>47</sup>

Otros autores han descrito también caídas similares en el z score, como Embleton y col.<sup>6</sup> quienes reportaron una disminución promedio en las

puntuaciones z de -1,14 entre el nacimiento y las 5 semanas de edad entre los recién nacidos con  $\leq 30$  semanas de edad gestacional y Shah y col. con caída en la puntuación z de -1,65 en recién nacidos prematuros de 28 semanas de gestación.<sup>45</sup> La incidencia de la RCEU según peso esta descrita entre el 8% y el 89% en los diferentes estudios.<sup>14, 35-42</sup> Al comparar diversos estudios realizados en países como Estados Unidos, China, España, Argentina y Brasil se evidencia que existe una variación en la prevalencia de RCEU por peso entre las poblaciones, con cifras de 8% en Israel<sup>14</sup>, 26% en Brasil<sup>39</sup>, 28% en USA<sup>35</sup>, 52% en Argentina<sup>41</sup>, 56.8% en Shanghai<sup>36</sup>, 77% en España<sup>42</sup> y hasta 89% en USA<sup>40</sup>. En el Perú, en un estudio realizado por Baltuano y col.<sup>43</sup> de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en Lima, Perú se encontró que la incidencia de RCEU llegaba a 72% según peso, sin embargo, este estudio difiere del nuestro en que se utilizaron las curvas de crecimiento de Groveman y Olsen (neonatos de 23 a 41 semanas de edad gestacional) y las curvas de la OMS (mayores de 41 semanas) con las cuales se calculó la puntuación z; se incluyeron a neonatos de más de 32 semanas de edad gestacional; la RCEU se definió al alta (como un punto de corte) y se incluyeron únicamente 311 neonatos de los cuales 67% fueron PEG. Estas incidencias tan variadas se pueden deber a los diferentes criterios utilizados para definir RCEU, diferencias en las poblaciones estudiadas, uso de diferentes curvas de referencia, entre otros.

Nosotros encontramos que 23.5% de nuestros pacientes con menos de 33 semanas de EG tuvieron RCEU de acuerdo al peso, entre el nacimiento y las 36 semanas de edad gestacional corregidas. Al compararnos con estudios que usaron



la misma definición de RCEU, Shah y col.<sup>45</sup> en Canadá encontraron 31% de RCEU en una población de infantes pretérminos menores de 28 semanas de edad gestacional. Mientras que Marks et al.<sup>64</sup> informaron una tasa del 10.6% de RCEU en un estudio basado en el análisis de la base de datos de la Red Neonatal de Israel en 5,977 infantes de muy bajo peso al nacer entre 1995 y 2001, en donde el 52% de los pacientes tenían menos de 25 semanas de edad gestacional. Noa et al. encontraron una incidencia de RCEU de 8.1% al alta, en una población de 13, 531 lactantes de muy bajo peso al nacer de 24 a 32 semanas de gestación que fueron dados de alta a las 40 semanas de edad gestacional corregida en Israel.<sup>14</sup>

La RCEU implica una mayor morbilidad y mortalidad durante la hospitalización en el servicio de recién nacidos y en el seguimiento posterior generando por lo tanto estancias hospitalarias prolongadas.<sup>65</sup> Los estudios han encontrado una asociación entre RCEU, el desarrollo neurológico y la morbilidad a largo plazo.<sup>66,67</sup> Para mejorar estas complicaciones las recomendaciones de nutrientes en los recién nacidos pretenden lograr un crecimiento ponderal similar al del feto intrauterino con la misma edad gestacional.<sup>22</sup> Una proporción significativa de la población de prematuros que ha sufrido RCEU muestra también un crecimiento retardado durante la infancia temprana, lo que sugiere la necesidad de un seguimiento clínico estrecho de estos niños para determinar su potencial teórico de crecimiento e implementar estrategias de intervención efectivas.<sup>59,68</sup>

## **Factores asociados a la Restricción de Crecimiento Extrauterino según el peso**

Al igual que en nuestro estudio, en las distintas revisiones se han relacionado con el RCEU factores como la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo masculino y diferentes factores asociados con la gravedad del recién nacido, como la necesidad de ventilación mecánica, historia de enterocolitis necrotizante, el uso de corticoides, entre otros.<sup>35,69</sup> En nuestro estudio se encontraron asociados a la RCEU los siguientes factores: país de procedencia, año de nacimiento, sexo femenino, menor edad gestacional, hipertensión materna y factores que son marcadores subrogados de enfermedades comórbidas neonatales, como el uso de surfactante, necesidad de soporte ventilatorio, ductus persistente, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, y sepsis temprana. Con respecto a la influencia del género en el crecimiento postnatal, hay autores que describen una discreta mejor evolución en las niñas<sup>70</sup> y otros no encuentran diferencias.<sup>71</sup> Estos no coincidirían con nuestros hallazgos, pues nosotros encontramos que el sexo masculino fue un factor significativamente asociado a menor RCEU comparado con las mujeres. Esto podría deberse al hecho que la población incluida de pacientes masculinos sería aquellos con menor severidad, al haberse excluido con mayor proporción a los pacientes masculinos que fallecieron tempranamente, comparado con los pacientes femeninos. Para evitar este sesgo, se podría realizar un estudio en donde se evalúe la severidad de los pacientes como variable a incluir. La incidencia global de la RCEU a las 36 semanas de EG corregida esta inversamente relacionada con la edad gestacional.<sup>72</sup> Esto coincide con nuestros

hallazgos, pues con relación a la RCEU y edad gestacional, encontramos un 30% de reducción en el riesgo en aquellos nacidos entre 30-32 semanas versus 22-26 semanas de gestación.

La mayoría de los niños que experimentan RCEU tienen un peso normal al nacimiento para la edad gestacional, lo que indica que el crecimiento intrauterino era adecuado, pero se quedan atrás con respecto al crecimiento global durante su hospitalización, siendo los neonatos con peso <1,500 gr al nacer los de mayor riesgo.<sup>69,72</sup> Hay que tener en cuenta que los recién nacidos prematuros transcurren sus primeras semanas con múltiples complicaciones que aumentan sus requerimientos nutricionales, que difícilmente son satisfechos<sup>6,73</sup> lo que conlleva en estos niños una situación de RCEU, de manera que un número importante de ellos llega a la edad de término con un peso por debajo del adecuado para la edad gestacional, independiente de que fuera o no pequeño para la edad gestacional en el momento del nacimiento. En nuestro estudio, el 78% de la población estudiada fue catalogada al nacimiento como AEG, y tanto este grupo como los PEG tuvieron un riesgo similar para presentar RCEU (RR 1.04 [IC 95% 0.92 – 1.17]). Esto coincide con lo propuesto por Embleton y col. quienes sugieren que el 45% del retraso de crecimiento de los prematuros se justifica por el aporte postnatal insuficiente de nutrientes, mientras que el peso al nacimiento explica únicamente el 7% y el resto quedaría explicado por factores no nutricionales como comorbilidades y severidad de la enfermedad.<sup>6</sup>

Es interesante notar el hallazgo de incidencias de RCEU por peso más bajas en aquellos neonatos con antecedentes de hipertensión materna, con

restricción de crecimiento intrauterino, pequeños para la edad gestacional vs adecuados para la edad gestacional, uso de corticoides y parto tipo cesárea vs vaginal. Este fenómeno lo podríamos explicar por el crecimiento compensatorio acelerado (crecimiento recuperador o catch-up), dado por la aceleración del crecimiento que ocurre en niños que han tenido retraso del crecimiento por alguna noxa, una vez que ésta desaparece, el organismo trata de recuperar lo perdido.<sup>74</sup>

Aunque la edad gestacional es un factor importante que influye en el crecimiento, la RCEU también se asocia de forma independiente con las principales morbilidades neonatales, incluido el uso de surfactante, ventilación mecánica, ductus persistente, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y sepsis. Se ha informado del efecto de las principales morbilidades sobre las curvas de crecimiento de los lactantes de muy bajo peso al nacer. Los recién nacidos prematuros que requieren ventilación asistida y tienen eventos adversos importantes (ejm. enterocolitis necrotizante) tienen más probabilidades de tener un crecimiento deficiente que los recién nacidos prematuros que no la tienen. Este hallazgo no es sorprendente. Los recién nacidos enfermos a menudo se alimentan de manera diferente a los bebés más sanos, tienen mayores demandas metabólicas y rara vez se satisfacen sus necesidades nutricionales, lo que resulta en desnutrición y crecimiento deficiente.<sup>1</sup>

Nosotros encontramos una alta proporción de necesidad de uso de ventilación mecánica, la cual fue requerida en el 66% de nuestros pacientes y

estuvo independientemente asociada con un riesgo incrementado del 38% para RCEU. Se ha descrito previamente que la duración del soporte respiratorio está significativamente asociada con una disminución del crecimiento extrauterino.<sup>5</sup> Esto puede reflejar el efecto acumulativo de la suspensión de la alimentación enteral y la restricción de líquidos durante la ventilación mecánica, especialmente en presencia de catéteres umbilicales permanentes.<sup>75</sup> Igualmente, con una alta prevalencia, el 44% de nuestros pacientes fueron diagnosticados de persistencia de ductus arterioso, y se asoció de forma independiente con un 32% más riesgo de presentar RCEU. En presencia de ductus persistente, es probable que los lactantes sufran reducciones marcadas en la ingesta calórica antes del cierre ductal quirúrgico o no quirúrgico.<sup>76</sup>

La enterocolitis necrotizante con o sin cirugía se ha asociado con un notable aumento de cinco a seis veces el riesgo de RCEU. Nosotros encontramos un riesgo incrementado del 42% para RCEU en presencia de enterocolitis necrotizante comparado con aquellos neonatos que no lo presentaron. La mayor incidencia de RCEU en estos recién nacidos con enterocolitis necrotizante [5,5 (IC 95% 4,9 - 6,1)] comparado con aquellos sin enterocolitis necrotizante [2,9 (IC 95% 2,8 - 3,1)] puede haber contribuido a la tasa de aumento de peso más lenta observada en nuestros pacientes. Walsh et al.<sup>77</sup> informaron que aproximadamente un tercio de los recién nacidos con enterocolitis necrotizante severa tenían pesos corporales > 2 desviaciones estándar por debajo de la media a los 8 meses de edad corregida y perímetros cefálicos que estaban > 2 desviaciones estándar por debajo de la media a los 20 meses de edad corregida. Otros autores<sup>78</sup> también han

informado de un aumento de peso más lento durante la hospitalización en recién nacidos con enterocolitis necrotizante, en comparación con aquellos sin esta patología. Además, el crecimiento después del alta parece estar relacionado con la gravedad de esta patología. Hintz y col.<sup>79</sup> informaron que, en comparación con los recién nacidos sin antecedentes de enterocolitis necrotizante, aquellos que habían sido manejados quirúrgicamente tenían significativamente más probabilidades de tener medidas de peso corporal, longitud y perímetro cefálico por debajo del percentil 10 a la edad corregida de 18 a 22 meses. Además, el deterioro del desarrollo neurológico se ha observado con mayor frecuencia en recién nacidos con enterocolitis necrotizante severa.<sup>77-81</sup>

La displasia broncopulmonar se desarrolló en el 31% de los recién nacidos de nuestra población y se asoció de forma independiente con un aumento del 12% en el riesgo de RCEU. Es bien conocido que la gravedad de la enfermedad respiratoria está relacionada linealmente con el gasto energético total.<sup>82</sup> Por el contrario, los lactantes mal alimentados que aumentan de peso lentamente pueden ser más propensos a desarrollar enfermedad pulmonar crónica.<sup>83</sup> Además del aumento de las demandas nutricionales como consecuencia del aumento del trabajo respiratorio, el uso temprano de corticosteroides, los problemas de alimentación y el uso de diuréticos y la restricción de líquidos también contribuyen a la magnitud de la RCEU en estos recién nacidos. Aunque se puede obtener un mayor crecimiento lineal y masa magra y ósea con la fórmula enriquecida, los lactantes con displasia broncopulmonar también pueden no crecer adecuadamente como resultado de un control endocrino alterado.<sup>84,85</sup>

Otros estudios han evaluado también los factores asociados a RCEU hallando resultados similares. Clark et al. en los Estados Unidos<sup>35</sup> evaluaron factores asociados a RCEU en más de 24,700 prematuros de 23 a 34 semanas de edad gestacional, encontrando en el análisis multivariado que la necesidad de ventilación asistida en el primer día de vida, uso de corticoides durante la hospitalización, necesidad de soporte ventilatorio en el día 28 de vida y el diagnóstico de enterocolitis necrotizante fueron factores que independientemente se asociaron a RCEU. En el estudio de Krauel y col.<sup>42</sup> se analizó la restricción posnatal del crecimiento en una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso menores de 33 semanas en 55 unidades neonatales en España. Se incluyeron 2,317 neonatos y los factores relacionados con el grado de restricción de peso a los 28 días fueron: corticoides prenatales, edad gestacional, lugar de nacimiento, tipo de hospital, puntuación CRIB, ductus arterioso persistente sintomático y sepsis. Lima y col.<sup>39</sup> realizaron un estudio longitudinal en 4 unidades neonatales de la ciudad de Rio de Janeiro analizando 570 recién nacidos de muy bajo peso. En el análisis univariado se encontró que la presencia de hipertensión materna (PR = 1.36; CI: 1.03-1.79) y el tiempo de hospitalización (PR = 1.01; CI: 1.01-1.02) fueron variables que significativamente estaban asociadas con la restricción de crecimiento del peso. En el análisis de regresión la hipertensión materna ya no quedaba en el modelo, pero sí tiempo de hospitalización. Otros factores independientemente asociados a RCEU fueron restricción de crecimiento intrauterino, sexo masculino, necesidad de soporte respiratorio en el primer día de vida y el requerimiento de soporte respiratorio prolongado, tiempo de

hospitalización y la presencia de comorbilidades como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y sepsis tardía.

Durante las últimas dos décadas, la mejora de la atención perinatal y neonatal ha contribuido a mejorar la supervivencia, sin complicaciones mayores, de los lactantes prematuros y de muy bajo peso al nacer.<sup>86</sup> Además, los neonatólogos se han vuelto cada vez más conscientes de las importantes implicancias de la nutrición temprana en los resultados a corto y largo plazo en los lactantes de muy bajo peso al nacer.<sup>87,88</sup>

Este estudio poblacional examinó las tasas de RCEU en una cohorte de 7,946 recién nacidos durante tres períodos de tiempo, del 2002–2006, 2007–2011 y 2012–2016. El porcentaje de recién nacidos con RCEU disminuyó del 26.2% en el primer período evaluado al 21,6% en el último periodo diez años después. Después de aplicar un modelo multivariado multinivel, los datos mostraron una disminución estadísticamente significativa del 29% en las probabilidades de desarrollar RCEU en el grupo 2012-2016 y una disminución del 23% en el grupo 2007-2011 en comparación con la cohorte 2002-2006. Será importante en el futuro determinar si el mejor crecimiento logrado en nuestra población de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer se traduce en un mejor resultado del desarrollo neurológico a largo plazo. En este mismo sentido, Noa y col.<sup>14</sup> examinaron las tasas de RCEU en una cohorte de 13,531 recién nacidos de muy bajo peso al nacer durante tres períodos de tiempo, 1995-2000, 2001-2005 y 2006-2010, donde se evidenció también una disminución en los casos de RCEU en los últimos periodos de años estudiados, de un 11,7% en el primer periodo al



5,2% en el último. Otro estudio llevado a cabo en España en 2015, con 5,470 recién nacidos de 22-26 semanas de edad gestacional, comparó los resultados en 2 periodos (2002-2006 vs 2007-2011). En el segundo periodo encontraron un incremento significativo en el peso al nacimiento, así como a las 36 semanas de EG corregida, comparado con el primer periodo. Estos datos indicarían una posible mejoría en los cuidados generales de los neonatos y en las prácticas nutricionales tras su ingreso en las unidades neonatales.<sup>15</sup>

Geary y col.<sup>89</sup> informaron que los cambios en el tratamiento, incluida la introducción temprana de nutrición parenteral y surfactante profiláctico con extubación inmediata y colocación de presión nasal positiva continua en las vías respiratorias, se asociaron con una disminución en las tasas de RCEU del 48% al 18% en los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer.

Si tomamos en cuenta lo descrito por Embleton y col.<sup>6</sup> donde describen que serían 3 factores que podrían influenciar la variación en el performance del crecimiento: la ingesta nutricional, el peso al nacer y factores no nutricionales (comorbilidades, gravedad de la enfermedad, etc.), podríamos realizar el siguiente análisis para tratar de explicar las razones que están detrás de la mejoría en las tasas de RCEU hallados en nuestra población en los últimos quinquenios. Si analizamos el factor no nutricional, asociado a un mejor manejo de las comorbilidades neonatales, y el factor del peso al nacimiento, asociado a tener cada vez menos neonatos pequeños para la edad gestacional, podemos ver que estos dos primeros factores (comorbilidades y peso al nacer) no variaron como

factores asociados a RCEU en los tres quinquenios estudiados, sugiriendo que no serían éstas las principales razones por la cual ha mejorado el RCEU en los últimos quinquenios. Podríamos inferir entonces, que la mejora en el RCEU con el paso de los años es debido al tercer factor propuesto por Embleton<sup>6</sup>, mejoras en el manejo nutricional postnatal como factor clave en el crecimiento de estos recién nacidos. Desafortunadamente, nuestro estudio está basado en el registro NEOCOSUR y no fue posible identificar cambios específicos en el manejo nutricional que pudieran confirmar la disminución en la incidencia de RCEU en esta población de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, debido a la inclusión de múltiples centros en países diferentes de Latinoamérica, los cuales manejan sus propios y muchas veces diferentes protocolos de manejo nutricional.

El desarrollo de programas educativos para implementar las pautas de actuación de los centros neonatales ha mostrado ser eficaz para aumentar el crecimiento de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. La RCEU es una morbilidad grave susceptible de prevención con iniciativas de mejora de la calidad diseñadas para implementar prácticas nutricionales respaldadas por la evidencia actualmente disponible. A medida que ha aumentado la supervivencia de los recién nacidos extremadamente prematuros, el apoyo nutricional se ha convertido en un componente más destacado de la atención al paciente. Los objetivos del manejo nutricional de los bebés prematuros son lograr una tasa de crecimiento y una composición corporal similares a las de un feto normal o similares a los estándares de los bebés prematuros. A pesar de estos objetivos, la RCEU es un problema casi universal entre los bebés de muy bajo peso al nacer. La RCEU es

un marcador de suministro o acumulación insuficiente de nutrientes para satisfacer las necesidades calóricas de proteínas de un recién nacido en rápido crecimiento que se enfrenta a una serie de complicaciones sistémicas. Esencialmente, la RCEU implica una detención del crecimiento en un recién nacido que ya no puede seguir la tendencia intrauterina anterior, y se ha relacionado con un deterioro del neurodesarrollo.<sup>47</sup>

### **Restricción de Crecimiento Extrauterino según el perímetro cefálico**

Aunque acostumbramos a representar el PC en percentiles, y así se expresa en la mayoría de las gráficas publicadas, es más útil expresarlo en desviaciones estándar (z score), ya que permiten mostrar mejor el grado de desviación en los intervalos superior e inferior.<sup>90</sup> En nuestro estudio encontramos una incidencia de RCEU según perímetro cefálico del 15.3%, cifra que se encuentra dentro de lo reportado por otros investigadores, que han encontrado tasas de RCEU entre el 5% al 24% para el PC en diferentes estudios.<sup>35-39</sup> Y muy parecido a lo reportado por Clark et al donde reportan RCEU por perímetro cefálico en el 16% de infantes pretérminos durante su hospitalización.<sup>35</sup> En el Perú, en un estudio realizado por Baltuano et al de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, se encontró que la incidencia de RCEU llegaba a 35.4% según el perímetro cefálico.<sup>43</sup>

Si no hay actualmente consenso para definir el criterio de RCEU según las variaciones en el z score del peso del neonato, es aún más difícil encontrar consenso cuando se refiere al perímetro cefálico. Aunque algunos estudios han

demostrado que hay una asociación entre algunos parámetros de variación en el z score del perímetro cefálico y el desenlace neurológico posterior, hay aun otros estudios que no muestran esta asociación con claridad.<sup>45</sup> Lo que sí está más claro, es que en neonatos de muy bajo peso se ha descrito que existe una fuerte correlación entre ganancia de peso y crecimiento de la cabeza.<sup>50,91</sup> En este mismo sentido nosotros encontramos también una fuerte correlación entre el peso y el PC. Así, los pacientes con RCEU según peso tuvieron una caída en el z score del PC de -1.86 (DE [-1.93; -1.79]) entre el nacimiento y las 36 semanas de edad gestacional, cifra muy similar al criterio utilizado cada vez con más frecuencia para definir RCEU según PC ( $\Delta$ PC z score < -2). Por el contrario, los pacientes que no tuvieron RCEU por peso tuvieron una mucha menor caída en el z score del PC -0.46 (DE [-0.49; -0.43]). En este sentido, Bloom y col. han mostrado que una mayor ganancia ponderal, tras optimizar los procesos relacionados con la nutrición, se asocia con un incremento significativo del PC.<sup>92</sup>

Raghuram y col.<sup>38</sup> llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo utilizando datos recopilados de la Red Canadiense de Neonatología y la Red de Seguimiento Neonatal Canadiense para evaluar la asociación entre el crecimiento de la cabeza durante los períodos neonatal y posterior al alta y los resultados del desarrollo neurológico entre los 16 y 36 meses de edad corregida en neonatos prematuros (pretérminos) nacidos con <29 semanas de edad gestacional. Ellos comparan varios grupos, de acuerdo a las diferencias del z score del PC entre el nacimiento y el alta, incluyendo aquellos con una diferencia menor o igual a -2, entre -1 y -2 y -1 a +1. De los 1,973 recién nacidos incluidos, encontraron que el

24,2% tenía un crecimiento de la cabeza deficiente durante la estancia del lactante en la UCIN (puntuación  $\Delta PC$   $z < -2$ ), mayor que el 15,3% encontrado en nuestra población de estudio, utilizando la misma definición de RCEU. Ellos encontraron que los únicos pacientes que tuvieron una asociación significativa con un deterioro en el desarrollo neurológico, así como para los retrasos motores y cognitivos, fueron aquellos con la menor velocidad de crecimiento de la cabeza ( $\Delta PC$   $z$  score  $< -2$ ), entre el ingreso y el alta en la UCIN en comparación con otros grupos con menor disminución en la puntuación  $z$  de  $\Delta PC$ . Este resultado refuerza positivamente el criterio de RCEU para PC utilizado en nuestro estudio ( $\Delta PC$   $z$  score  $< -2$ ), al haber sido el único grupo que estuvo significativamente asociado con déficit neurológicos a posteriori.

La exploración de la cabeza es una etapa esencial del examen de rutina de cualquier bebé, e incluye siempre la medición del perímetro cefálico. Bray et al, mediante una fórmula derivada de cuatro medidas internas realizadas sobre radiografías de cráneo, observaron que el tamaño de la cabeza se correlacionaba estrechamente con el volumen intracraneal.<sup>93</sup> Esta observación se ha confirmado posteriormente mediante resonancia magnética volumétrica en recién nacidos pretérmino al recibir el alta de Neonatología. En este estudio, el PC se correlacionó con los volúmenes globales de sustancia gris y de sustancia blanca.<sup>94</sup> Aunque la combinación de parámetros como la altura del cráneo, la anchura y la longitud pueden reflejar de forma aproximada el volumen cerebral, en la práctica clínica esta estimación se infiere casi exclusivamente del PC. Por tanto, mediante el PC se considera el crecimiento del cráneo y de sus estructuras internas, y, en un

sentido amplio, la medición del PC constituye el medio más sencillo y disponible que contribuye a evaluar el desarrollo del sistema nervioso central en el neonato. Además, también constituye el parámetro de crecimiento más importante para predecir el neurodesarrollo ulterior del niño.<sup>95</sup> El perímetro cefálico es un parámetro fácil de obtener que se correlaciona con el volumen cerebral y es un predictor bien conocido del desarrollo neurológico.<sup>96</sup>

Se han documentado asociaciones entre el crecimiento de la cabeza y los resultados del desarrollo neurológico de los recién nacidos prematuros durante la primera infancia y en la edad escolar;<sup>48,50,91,97,98</sup> sin embargo, los estudios generalmente han arrojado resultados contradictorios. Se ha reportado una modesta asociación entre el crecimiento de la cabeza a intervalos desde la primera semana de edad hasta la edad corregida a término y los resultados cognitivos a los 18 meses, sin efecto sobre otros aspectos del desarrollo en bebés <33 semanas de edad gestacional.<sup>91</sup> Algunos estudios han argumentado que las ganancias en el crecimiento de la cabeza durante la admisión a la UCIN y después del alta hospitalaria pueden ser fuertes predictores del resultado del desarrollo neurológico.<sup>48,96,97,99</sup> Un determinante importante del resultado del desarrollo neurológico de los bebés prematuros es el crecimiento durante la hospitalización en la UCIN. En una cohorte multicéntrica de EE. UU. de 495 recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer (<1000 g), Ehrenkranz y col.<sup>49</sup> demostraron que un menor aumento de peso y crecimiento de la cabeza en la UCIN se asociaron con puntuaciones cognitivas y motoras más bajas a los 18 a 22 meses de edad.

## **Factores asociados a la Restricción de Crecimiento Extrauterino según el perímetro cefálico**

Está bien descrito que la morbilidad neonatal es un factor importante que puede afectar al crecimiento cefálico.<sup>1,35,53,63,100,101</sup> El crecimiento deficiente de la cabeza en los recién nacidos prematuros es multifactorial. Este estudio muestra que los recién nacidos con RCEU de acuerdo al perímetro cefálico se asociaron significativamente con un aumento de complicaciones neonatales como ventilación mecánica, ductus, enterocolitis necrotizante y hemorragia intracraneal. Especulamos que la detección y el manejo tempranos de estas condiciones pueden ayudar a reducir el impacto de estas condiciones en el crecimiento de la cabeza, sin embargo, esto debe estudiarse cuidadosamente con los estudios apropiados, donde el objetivo primario sea el desarrollo cognitivo y neurológico a largo plazo. También es importante seguir haciendo un seguimiento de los niños con un crecimiento deficiente de la cabeza hasta la infancia posterior para comprender las implicaciones funcionales de estos hallazgos.

A diferencia de los factores asociados con RCEU según el peso en nuestra población estudiada, en el caso de RCEU según el perímetro cefálico, encontramos un aumento en las tasas de incidencia de RCEU con el paso de los años, pues la incidencia (IC 95%) entre los años 2002-2006 fue de 1.7 (1.5 – 2.0); entre los años 2007 – 2011 fue de 2.1 (1.9 – 2.4) y entre los años 2012 – 2016 fue de 2.3 (2.1 – 2.5).

La detección y la monitorización de las fases de enlentecimiento y de recuperación rápida del PC son relevantes para estimar el riesgo neurológico de un neonato enfermo, particularmente de los recién nacidos pretérmino con menos de 1.500 gramos.<sup>90</sup>

Hubo algunas limitaciones en nuestro estudio. Las mediciones de peso y PC fueron específicas del centro y no estandarizadas rigurosamente. Nos faltaban datos sobre peso, talla y PC en un número significativo de nuestra población de estudio y esto explica el elevado número de pacientes excluidos. Sin embargo, los pacientes excluidos no difieren significativamente de los pacientes incluidos. Por otro lado, hay ciertas variables, como la presencia de sepsis tardía o los días en ventilación mecánica, que no fueron incluidas en el análisis, pues no había datos suficientes. Además, hubo diferencias específicas del sitio en el enfoque nutricional, que también pueden afectar las tasas de incidencia de RCEU que encontramos. Por otro lado, hay que considerar que la contribución de pacientes por país no fue homogénea, pues algunos países contribuyeron con un número relativamente menor de pacientes. Se podría argumentar que el cálculo de la puntuación z no es práctico para los médicos, sin embargo, las tablas de peso al nacer más recientes basadas en Fenton tienen valores para varios percentiles en diferentes edades gestacionales incorporados y están disponibles para uso general. Otra limitación de nuestro estudio, y general a los estudios poblacionales de crecimiento, es la relacionada a la precisión y la fiabilidad de los resultados en función de los instrumentos de medida y el amplio número de investigadores que llevan a cabo las mediciones al nacimiento.



## **VII. CONCLUSIONES**

En conclusión, el presente estudio demuestra que la RCEU es un problema significativo en infantes pretérminos de muy bajo peso nacidos en países que pertenecen al registro Latinoamericano NEOCOSUR, y marcadamente influenciado por factores perinatales como la edad gestacional, hipertensión materna, uso de surfactante, ventilación mecánica, presencia de ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneal y el país de origen. Se demostró una marcada disminución de RCEU según el peso durante los últimos quinquenios estudiados, no explicadas por una disminución en la incidencia de comorbilidades neonatales.

## VIII. RECOMENDACIONES

Basándonos en nuestros resultados, sugerimos que la identificación temprana y el tratamiento de las comorbilidades neonatales, la prevención de la sepsis, la promoción de la alimentación enteral y el avance rápido de la alimentación enteral pueden resultar en un mejor crecimiento. Los bebés con menos de 33 semanas de edad gestacional y bajo crecimiento a las 36 semanas de edad gestacional corregida deben ser identificados y focalizados, ya que esto brindaría una "ventana" de oportunidad para implementar los pasos necesarios para mejorar el crecimiento de estos recién nacidos.

Asimismo, se recomienda determinar en la población de NEOCOSUR, la asociación entre presencia de RCEU y desarrollo neurológico a largo plazo. Mejorar la calidad del llenado de información, pues un número considerable de registros no estaban completos, y tuvieron que ser excluidos del análisis. Evaluar las acciones correspondientes para mejorar el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de las comorbilidades neonatales asociadas al RCEU, que continuaron siendo factores asociados en forma significativa a la RCEU a través de los quinquenios estudiados. Esto ayudaría a disminuir las altas tasas de RCEU en NEOCOSUR. Coordinar acciones para estandarizar el manejo de RCEU entre los diferentes países participantes en NEOCOSUR, pues existen países con marcada menor incidencia de RCEU, los cuales podrían ofrecer información y capacitación a países con incidencias más altas de RCEU. Se justificaría una evaluación adicional de los pacientes identificados con RCEU respecto a la recuperación del crecimiento después del alta hospitalaria para comprender su importancia y evaluar los efectos luego del alta.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Katsikiotis V, Tyson JE, Oh W, Shankaran S, Bauer CR, Korones SB, Stoll BJ, Stevenson DK, Papile LA. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280-9.
2. Sedin G, Hammarlund K, Strömberg B. Transepidermal water loss in full-term and pre-term infants. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1983; 305:27-31.
3. Shaffer SG, Quimiro CL, Anderson JV, Hall RT. Postnatal weight changes in low birth weight infants. *Pediatrics*. 1987;79(5):702-5.
4. Gill A, Yu VY, Bajuk B, Astbury J. Postnatal growth in infants born before 30 weeks' gestation. *Arch Dis Child*. 1986 ;61(6):549-53.
5. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics*. 1997;100(4):640-6.
6. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001;107(2):270-3.
7. Heird WC. The importance of early nutritional management of low-birthweight infants. *Pediatr Rev*. 1999;20(9): e43-4.
8. Steward DK, Pridham KF. Growth patterns of extremely low-birthweight hospitalized preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2002;31(1):57-65.

9. Smith SL, Kirchoff KT, Chan GM, Squire SJ. Patterns of postnatal weight changes in infants with very low and extremely low birth weights. *Heart Lung*. 1994;23(6):439-45.
10. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:545-53.
11. Mena, P., Milad, M., Vernal, P., y Escalante, M.J. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría, *Revista Chilena Pediátrica*. 2016; 87(4):305-321.
12. Mandy B Belfort, Erika M Edwards, Lucy T Greenberg, et al. Diet, weight gain, and head growth in hospitalized US very preterm infants: a 10-year observational study, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 109, Issue 5, May 2019, Pages 1373–1379.
13. Ruegger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr* 2012; 12: 17.14
14. Shlomai N; Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Bar-Oz B, in Collaboration with the Israel Neonatal Network. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010. *Acta Pædiatrica*. 2014;103:498–503.
15. Garcia Munoz Rodrigo F, Diez Recinos A, Garcia-Alix Perez A, Figueras Aloy J and Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in

- newborns at the limit of viability in Spain : the EPI-SEN Study. *Neonatology* 2015; 107: 120-129.
16. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, Jahn A, Lee S, Seigel S, Campbell D, Heckmann M, Pöschl J, Fusch C. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res.* 2016;79(6):870-9.
  17. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013; 13:92.
  18. Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, Carlson S, Fleck L, Gollins L, Sandrock M, Fullmer M, Van Poots HA. Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(9):1571-1582.
  19. de Souza Rugolo L. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(1 Supl): S101-S110.
  20. Procianoy RS, Guinsburg R. Advances in the management of the extreme preterm infant. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81: S1-2.
  21. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:8-18.
  22. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50: 85–91.

23. Nutrition Committee Canadian Paediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. *CMAJ* 1995;152:1765–85.
24. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional Needs of Preterm Infants. In: Kleinman R, Greer F, eds. *Pediatric Nutrition*. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2013; 83–122.
25. International Fetal and Newborn Growth Consortium. (2008). The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) Study Protocol. Recuperado de: [www.intergrowth21.org.uk](http://www.intergrowth21.org.uk) (fecha consulta 30 enero 2021)
26. Ramírez, M.J., Castellanos, A.E., y Morales, G.E, (2016). Alimentación en el recién nacido. Recuperado de: [https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC\\_Neonato\\_4\\_L4\\_editado.pdf](https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L4_editado.pdf) (fecha consulta 30 enero 2021)
27. Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline [NG154] Published date: 26 February 2020. Recuperado de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154>. (fecha consulta 30 enero 2021)
28. Rogido M, Golombek SG, Baquero HD, Borbonet D, Goldsmit G, Lemus L, et al. Tercer Consenso Clínico SIBEN: Nutrición del recién nacido enfermo 2009. Disponible en: [http://www.manuellosses.cl/BNN/siben\\_3\\_nutricion\\_rn\\_enfermo.pdf](http://www.manuellosses.cl/BNN/siben_3_nutricion_rn_enfermo.pdf) [Fecha de acceso: 30 de enero de 2021]
29. Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K., Shamir, R., Agostoni, C., Ball, P., Carnielli, V., Chaloner, C., Clayton, J., Colomb, V., Dijsselhof,

- M., Fusch, C., & Gandullia, P. (2005). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Pae. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41(Supplement 2), S1-S4.
30. Guideline. Women and babies: enteral nutrition for the preterm infant. Document No: RPAH\_GL2014\_042. NSW Government. Health Sydney Local Health District. Recuperado 5.03.2020 de: 2020 de: [https://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal%5Ccontent/pdf/guidelines/RPAH\\_Feeding\\_GL2014\\_042.pdf](https://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal%5Ccontent/pdf/guidelines/RPAH_Feeding_GL2014_042.pdf) .
31. Ministerio de Salud Pública. Guía de práctica clínica para la atención del recién nacido prematuro. Santo Domingo, República Dominicana. 2008. ISBN: 978 9945-591-66-8. [Guía de práctica clínica para la atención del recién nacido prematuro \(msp.gob.do\)](#)
32. Bustos G. Alimentación enteral del recién nacido pretérmino. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología. 2ª edición. 2008. Capítulo 7. Pgs 58 a 67. Recuperado 22.03.2020 de 2020 de [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7_1.pdf) .
33. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Subsecretaría de Salud Comunitaria. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. (2016). Nutrición del Niño Prematuro. Recomendaciones para las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal. Dirección Nacional de

Maternidad e Infancia. Recuperado de:

[https://www.sap.org.ar/docs/comites/cefen/nutricion\\_prematuros\\_2016.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/comites/cefen/nutricion_prematuros_2016.pdf)

f. (fecha consulta 30 enero 2021)

34. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, Jahn A, Lee S, Seigel S, Campbell D, Heckmann M, Pöschl J, Fusch C. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res.* 2016;79(6):870-9.
35. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):986-90.
36. Shan HM, Cai W, Cao Y, Fang BH, Feng Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. *Eur J Pediatr.* 2009;168(9):1055-9.
37. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age  $\leq$  32 weeks. *Pediatr Int.* 2008;50(1):70-5.
38. Raghuram K, Yang J, Church PT, Cieslak Z, Synnes A, Mukerji A, Shah PS; Canadian Neonatal Network; Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Head Growth Trajectory and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates. *Pediatrics.* 2017;140(1):e20170216.
39. Lima P, de Carvalho M, Carioca da Costa A, Lopes Moreira M. Variables associated with extrauterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(1):22-27.



40. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol.* 2003;27(4):302-10.
41. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26(7):436-42.
42. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Martín-Ancel A. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(3):206-12.
43. Baltuano M. Situación nutricional de los prematuros de muy bajo peso al nacer (peso menor a 1500gr) hospitalizados en UCI o UCIN del Hospital Nacional Cayetano Heredia en el período 2002-2010 [Tesis de Pregrado]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2012.
44. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, Groh-Wargo S, Carlson SJ, Senterre T, Anderson D, Ehrenkranz RA. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20162045.
45. Shah PS, Wong KY, Merko S, Bishara R, Dunn M, Asztalos E, Darling PB. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med.* 2006;34(6):484-9.

46. Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, Spear BA, White JV; Academy of Nutrition and Dietetics; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):147-61.
47. Zozaya C, Díaz C, Saenz de Pipaón M. How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants? *Neonatology*. 2018;114(2):177-180.
48. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Steinmacher J. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*. 2009;123(1):e101-9.
49. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253-61.
50. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, Kleinman KP, Gillman MW, Gibson RA, Makrides M. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(4):e899-906.

51. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, Latulippe ME, Ozanne SE, Rueda R, Schoemaker MH, van der Beek EM, van Buuren S, Fewtrell M. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974-86.
52. Sammallahti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, Hovi P, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Andersson S, Järvenpää AL, Kajantie E, Räikkönen K. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr.* 2014;165(6):1109-1115.e3.
53. Gross SJ, Oehler JM, Eckerman CO. Head growth and developmental outcome in very low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1983;71(1):70-5.
54. Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, Bernbaum J, Hoffman-Williamson M. Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr.* 1985;107(4):581-7.
55. Barker DJ. Human growth and cardiovascular disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2008;61:21-38.
56. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med.* 2004 Nov 18;351(21):2179-86.
57. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk

- factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):452-8.
58. Barker DJP. Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke. *Acta Paediatr* 1997 (Suppl 423): 178-82.
59. Pampanini V et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur J Paediatr* 2015; 174:33-41.
60. Vinall J, Grunau RE, Brant R, Chau V, Poskitt KJ, Synnes AR, Miller SP. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med.* 2013 Jan 16;5(168):168ra8.
61. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1119-26.
62. Hernández González N, Salas Hernández S, García-Alix Pérez A, Roche Herrero C, Pérez Rodríguez J, Omeñaca Teres F, Quero Jiménez J. Morbilidad a los dos años de edad en niños con un peso al nacimiento menor de 1.500 g [Morbidity at 2 years in infants with a birth weight of < 1,500 g]. *An Paediatr (Barc).* 2005 Apr;62(4):320-7.
63. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107: E1.

64. Marks K, Reichman B, Lusky A & Zmora E in collaboration with the Israel Neonatal Network. *Acta Pædiatrica*, 2006; 95: 236-242.
65. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, and Doyle LW. The association of growth impairment with neurodevelopment outcome at eight years of age in very preterm children. *Eraly Hum Dev* 2008; 84:409-416.
66. Bertino E at al. Weight growth velocity of very low birth weight infants: role of gender, gestational age and major morbidities. *Early Human Dev* 2009; 85:339-347.
67. Morgan C, et al. Improving early protein intake for very preterm infants using a standardized concentrated parenteral nutrition formulation. *Eur Clin Nutr Metab* 2009; 4:e324-e328.
68. Ortiz Espejo M, Gil Campos M, Muñoz Villanueva M, and Perez Navero J. Alteraciones metabólicas en prepuberes con retraso del crecimiento extrauterino. *An Pediatr* 2012; 77:247-253.
69. De Curtis M and Rigo J. Extrauterine growth restriction in very low birthweight infants. *Acat Pediatr* 2004;93:1563-1568.
70. Ernst J, Bull M, Rickard K, Brady M, and Lemons J. Growth outcome and feeding practices of the very low birth weight infant (less than 1500 grams) within the first year of life. *J Pediatr* 1990; 117: S156-166.
71. Horemuzova E, Soder O and Hagenas L. Growth charts for monitoring postnatal growth at NICU of extreme preterm-born infants. *Acta Pediatr* 2012; 101: 292-299.

72. Yu V. Extrauterine growth restriction restriction in preterm infants: importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units. *Croat Med J* 2005; 46: 737-743.
73. Radmacher P, Looney S, Rafail S and Adamkin D. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol* 2003; 23: 392-395.
74. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111:1253-61.
75. Tiffany KF, Burke BL, Collins-Odoms C, Oelberg DG. Current practice regarding the enteral feeding in high-risk newborns with umbilical catheters in situ. *Pediatrics* 2003; 112:20-3.
76. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD000503.
77. Walsh MC, Kliegman RM, Hack M. Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age. *Pediatrics*. 1989;84:808–814.
78. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, Metze B, Wit J, Obladen M. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 2000;89:528–532.

79. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al., for the NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcome of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115:696–703.
80. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Broyles SR. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants B/1000 g. *J Perinatol* 2004;24: 534-40.
81. Simon NP. Follow-up for infants with necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994;21:411–424.
82. de Meer K, Westerterp KR, Houwen RH, Brouwers HA, Berger R, Okken A. Total energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with respiratory status. *Eur J Pediatr* 1997;156:299-304.
83. Frank L, Sosenko IRS. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:725-9.
84. Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA. Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomized trial of high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. *J Pediatr* 1998;133:340-5.
85. Korhonen P, Hyodymaa E, Lenko HL, Tammela O. Growth and adrenal androgen status at 7 years in very low birth weight survivors with and without bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 2004;89:320-4.

86. Ruegger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr* 2012; 12: 17.
87. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 536–42.
88. Reis BB, Hall RT, Schanler RJ, Berseth CL, Chan G, Ernst JA, et al. Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 106: 581–8.
89. Geary CA, Fonseca RA, Caskey MA, Malloy MH. Improved growth and decreased morbidities in <1000 g neonates after early management changes. *J Perinatol* 2008; 28: 347–53.
90. García-Alix A, Sáenz-de Pipaón M, Martínez M, Salas-Hernández S, Quero J. Utilidad del perímetro cefálico en el recién nacido para anticipar problemas en el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2004; 39: 548-54.
91. Scharf RJ, Stroustrup A, Conaway MR, DeBoer MD. Growth and development in children born very low birthweight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(5):F433–F438.
92. Bloom BT, Mulligan J, Arnold C, Ellis S, Moffitt S, River A, et al. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days. *Pediatrics* 2003; 112: 8-14.
93. Bray PF, Shields WD, Wolcott GJ, Madsen JA. Occipitofrontal head circumference –an accurate measure of intracranial volume. *J Pediatr* 1969; 75: 303.



94. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111: 939-48.
95. Friedman SA, Bernbaum JC. Growth outcome of critically ill neonates. In Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia:WB Saunders; 1992. p. 285-90.
96. Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1534–e1540.
97. Neubauer V, Griesmaier E, Pehbock- Walser N, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr*. 2013;102(9):883–888.
98. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2003;143(2):163–170.
99. Ghods E, Kreissl A, Brandstetter S, Fuiko R, Widhalm K. Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med*. 2011;39(5):579–586.
100. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2003;143(2):163–170.

101. Ghods E, Kreissl A, Brandstetter S, Fuiko R, Widhalm K. Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med.* 2011;39(5):579–586.